

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2015 (53) 5

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

Главный редактор

Е.Л. Насонов — д.м.н., профессор, академик РАН,
Москва, Россия

Заместитель главного редактора

В.И. Мазуров — д.м.н., профессор, академик РАН,
Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

E.L. Nasonov — Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov — Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Е.Н. Александрова — д.м.н., Москва, Россия

Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия

Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Р.М. Балабанова — д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия

Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия

Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия

Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия

Д.Е. Каратеев — д.м.н., Москва, Россия

Н.Н. Кузьмина — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия

И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия

Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия

Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия

Н.А. Шостак — д.м.н., профессор, Москва, Россия

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

Иностранные члены редколлегии:

Т. Бардин — профессор, Париж, Франция

Р.Ф. ван Волленховен — профессор, Стокгольм, Швеция

А. Гаспарян — профессор, Бирмингем, Великобритания

Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия

М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия

Дж.С. Смолен — профессор, Вена, Австрия

Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, DM, Moscow, Russia

E.N. Aleksandrova — DM, Moscow, Russia

L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia

L.P. Anan'eva — Professor, DM, Moscow, Russia

R.M. Balabanova — Professor, DM, Moscow, Russia

A.A. Baranov — Professor, DM, Yaroslavl, Russia

B.S. Belov — DM, Moscow, Russia

E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia

L.N. Denisov — DM, Moscow, Russia

D.E. Karateev — DM, Moscow, Russia

N.N. Kuz'mina — Professor, DM, Moscow, Russia

Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia

I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia

T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia

T.M. Reshetnyak — Professor, DM, Moscow, Russia

A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia

N.A. Shostak — Professor, DM, Moscow, Russia

Sh.F. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin — Professor of Medicine, Paris, France

R. van Vollenhoven — Professor of Medicine, Stockholm, Sweden

A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK

N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy

J.S. Smolen — Professor of Medicine, Vienna, Austria

E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany



Фото на обложке:

Храмов А.Э., Макаров
М.А., Бялик Е.И., Макаров
С.А., Белов Б.С., Павлов
В.П., Рыбников А.В., Амир-
джанова В.Н.

«Проблемы диагностики,
профилактики и лечения
перипротезной инфекции
у больных ревматическими
заболеваниями».

Рентгенограмма левого КС
через 6 мес после операции
ЭП

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия

В.В. Бадюкин, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

А.Б. Зборовский, Волгоград, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

А.Е. Каратеев, Москва, Россия

В.Н. Коваленко, Киев, Украина

В.И. Коненков, Новосибирск, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

А.М. Лиля, Санкт-Петербург, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

В.И. Макарова, Архангельск, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

В.П. Павлов, Москва, Россия

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

Я.А. Сигидин, Москва, Россия

Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia

V.V. Badokin, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia

A.B. Zborovsky, Volgograd, 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,
2015;53(5):465–572

© 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 «Роспечат»

36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание	469
<i>Кориунов Н.И., Курьин А.Г., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I)	472
<i>Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М., Лучихина Е.Л., Лукина Г.В., Николенко М.В., Билинская М.А., Дмитриева М.Е., Богодерова Л.А., Лапкина Н.А., Чичасова Н.В., Сороцкая В.Н., Абдулганиева Д.И., Мухина Р.Г., Гафурова Г.Р., Мазуров В.И., Чакиева Д.С., Самигуллина Р.Р., Кузнецова Е.Г., Демидова Н.В., Никишина Н.Ю., Федоренко Е.В., Герасимова Е.В., Злепко Е.А., Муравьева Н.В., Гринцева Г.И., Румянцева О.А., Касумова К.А., Алексеева А.В., Шорникова Н.С., Владимиров С.А., Гукасян Д.А., Тюрина Л.Н., Денисов Л.Н., Осилко Т.Г., Кошкарлова Е.А.</i>	
Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом	485
<i>Алексеева О.Г., Новиков А.А., Северинова М.В., Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Глухова С.И., Волков А.В., Насонов Е.Л.</i>	
Интерлейкин 23 у больных системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: собственные результаты и обзор литературы.	493
<i>Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Никонорова Н.О.</i>	
Ассоциация полиморфизма гена интерлейкина 1 β с постменопаузальным остеопорозом у женщин в российской популяции	502
<i>Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Торопцова Н.В.</i>	
Эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите — зависимость от суммарной дозы препарата.	506
<i>Аронова Е.С., Лукина Г.В., Сигидин Я.А.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение	512
<i>Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности	522
<i>Насонов Е.Л.</i>	

ОБЗОРЫ

Остеоартроз и ожирение	542
<i>Стребкова Е.А., Алексеева Л.И.</i>	
Эффективность цертолизумаба пэгولا в лечении псориазического артрита	553
<i>Кортаева Т.В., Логинова Е.Ю.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями	558
<i>Храмов А.Э., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Белов Б.С., Павлов В.П., Рыбников А.В., Амирджанова В.Н.</i>	
Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний	564
<i>Сухарева М.Л., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф., Агасаров Л.Г.</i>	

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога (семейные наблюдения).	568
<i>Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н., Смирнов А.В.</i>	

C O N T E N T S

EDITORIAL

Rheumatoid arthritis as a psychosomatic disease	469
<i>Korshunov N.I., Kurygin A.G., Rechkina E.V., Filatova Yu.S., Yaltseva N.V.</i>	

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I)	472
<i>Nasonov E.L., Karateev D.E., Satybaldyev A.M., Luchikhina E.L., Lukina G.V., Nikolenko M.V., Bilinskaya M.A., Dmitrieva M.E., Bogoderova L.A., Lapkina N.A., Chichasova N.V., Sorotskaya V.N., Abdulganieva D.I., Mukhina R.G., Gafurova G.R., Mazurov V.I., Chakieva D.S., Samigullina R.R., Kuznetsova E.G., Demidova N.V., Nikishina N.Yu., Fedorenko E.V., Gerasimova E.V., Zlepko E.A., Muravyeva N.V., Gridneva G.I., Rumyantseva O.A., Kasumova K.A., Alekseeva A.V., Shornikova N.S., Vladimirov S.A., Gukasyan D.A., Tyurina L.N., Denisov L.N., Oskilko T.G., Koshkarova E.A.</i>	
The time course of changes in biomarker levels and the ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis	485
<i>Alekseeva O.G., Novikov A.A., Severinova M.V., Avdeeva A.S., Aleksandrova E.N., Luchikhina E.L., Karateev D.E., Glukhova S.I., Volkov A.V., Nasonov E.L.</i>	
Interleukin-23 in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides: the authors' results and a review of literature	493
<i>Beketova T.V., Aleksandrova E.N., Nikonorova N.O.</i>	
Association of interleukin-1β gene polymorphism with postmenopausal osteoporosis in women in the Russian population	502
<i>Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Yu., Toroptsova N.V.</i>	
Efficacy of infliximab in rheumatoid arthritis: A relationship to the total dose of the drug	506
<i>Aronova E.S., Lukina G.V., Sigidin Ya.A.</i>	

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

Mental disorders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment	512
<i>Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Yu.</i>	

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21st CENTURY

Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities	522
<i>Nasonov E.L.</i>	

REVIEWS

Osteoarthritis and obesity	542
<i>Strebkova E.A., Alekseeva L.I.</i>	
Efficacy of certolizumab pegol in the treatment of psoriatic arthritis	553
<i>Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.</i>	

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: The problems of diagnosis, prevention, and treatment	558
<i>Khramov A.E., Makarov M.A., Byalik E.I., Makarov S.A., Belov B.S., Pavlov V.P., Rybnikov A.V., Amirdzhanova V.N.</i>	
Problems in the application of principles of evidence-based medicine to the medical rehabilitation of rheumatic diseases	564
<i>Sukhareva M.L., Dubinina T.V., Erdes Sh.F., Agasarov L.G.</i>	

CASE REPORT

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the practice of a rheumatologist: Familial cases	568
<i>Shayakhmetova R.U., Sigidin Ya.A., Kuzmina N.N., Smirnov A.V.</i>	

Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание

Коршунов Н.И., Курыгин А.Г., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В.

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

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

Контакты: Николай
Иванович Коршунов;
rector@yma.ac.ru

Contact:
Nikolai Korshunov;
rector@yma.ac.ru

Поступила 31.03.15

Для ссылки: Коршунов НИ, Курыгин АГ, Речкина ЕВ и др. Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):469–71.

RHEUMATOID ARTHRITIS AS A PSYCHOSOMATIC DISEASE
Korshunov N.I., Kurygin A.G., Rechkina E.V., Filatova Yu.S., Yaltseva N.V.

For reference: Korshunov NI, Kurygin AG, Rechkina EV, et al. Rheumatoid arthritis as a psychosomatic disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):469–71.
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-469-471>

Нет сомнений в актуальности данной проблематики, однако, к сожалению, приходится констатировать, что объем исследований и, соответственно, публикаций в отечественной литературе существенно уступает зарубежному. Настоящее сообщение основано на материалах работ кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета, где вот уже в течение 35 лет (наша первая публикация по данной теме появилась в 1979 г. в «Терапевтическом архиве» [1]) психологические, психиатрические и социальные аспекты болезни являются одним из основных научных направлений в области ревматологии. Поскольку нет возможности охватить все детали проведенных исследований, остановимся лишь на отдельных и, с нашей точки зрения, важнейших из них.

К сожалению, в реальной клинической практике психосоматический или, более широко, «биопсихосоциальный» подход хотя и декларируется, но фактически игнорируется, несмотря на то что мы стали широко использовать такой ставший модным термин, как «качество жизни». И ревматология здесь не исключение, хотя еще в 1892 г. сэр Вильям Ослер говорил, что «...развитию ревматоидного артрита могут способствовать такие психические факторы, как горе и эмоциональный шок».

Мы нередко говорим о психосоматике и психосоматических болезнях. Но что это такое? Отметим два момента. Первое — психосоматика подразумевает развитие соматических симптомов, в том числе настоящей органической соматической патологии, вследствие воздействия психического стресса (или, точнее, дистресса). Второе — следует различать психосоматику в широком и узком смысле слова. В принципе любое заболевание — психосоматическое (вспомним, что у победителей и раны заживают быстрее). Но все же есть более узкий и конкретный смысл, который подразумевает развитие самого настоящего соматического заболевания (инфаркта миокарда, сосудистой катастрофы, астмы, язвенного колита) вследствие стресса.

Это происходит, когда у человека есть слабое место, мишень, генетически детерминированный «locus minoris resistentium», куда и направляется почти вся энергия стресса. В этих случаях и развивается самая настоящая ишемическая болезнь сердца, гипертензия или другое нарушение. При отсутствии очевидной генетически детерминированной мишени стресс дробится на множество каналов и канальчиков, и у человека болит голова, шея, суставы, живот, спина — в общем, «все болит», но ничего серьезно «не ломается»; так бывает у невротиков, дистоников, при пограничных психических расстройствах, это уже некая другая психосоматика.

На протяжении столетий философы и медики спорят о причинах и следствиях. Два столпа медицины XIX в., два выдающихся француза — Клод Бернар и Луи Пастер — всю жизнь публично спорили, кто больше повинен в развитии болезни — микроб или организм, и лишь на смертном одре Луи Пастер признался, что был не прав. Не стоит сейчас вдаваться в эту полемику, так можно дойти до основного вопроса философии, а воспитанных на материализме сама постановка его возмущает; отмечу только, что один из основоположников психосоматики Франц Александер включил ревматоидный артрит (РА) в свою «великолепную семерку» — список из семи ярких психосоматических болезней.

Но почему мы вновь и вновь возвращаемся к вопросу о роли психического стресса при РА?

Во-первых, потому что скептики-материалисты, а их большинство (помните выражение времен перестройки — «агрессивное большинство?»), до сих пор придерживаются точки зрения W.M. Arnott [2], сказавшего еще более полувека назад о психологических факторах и стрессе при РА так: «...насколько я себе представляю, эта гипотеза не имеет какой-либо достоверной научной базы — фактически доказательства в пользу этого сомнительны и в большинстве своем абсурдны».

Во-вторых, потому что до сих пор доминирует биомедицинская модель развития и адаптации при хронической болезни.

Существуют три такие модели, которые J.S. Walker и соавт. [3] рассматривают как раз на

примере РА. Первая — биомедицинская. Она доминирует потому, что упрощена и наиболее понятна для клинициста. Вот некий этиологический момент (хотя до сих пор и неизвестный), вот патогенез, а вот вам и патогенетическая терапия (которая, как известно, далеко не всегда успешна, но мы — оптимисты). Вторая — психологическая. Наиболее сложная, но и наиболее отвечающая запросам практики — это биопсихосоциальная модель, где-то подспудно мы с этим согласны, и, хотя и иронизируем, все же прислушиваемся к словам известного российского терапевта Романа Альбертовича Лурия [4]: «Нет никаких только психических и только соматических болезней, а имеется лишь живой процесс в живом организме; жизненность его и состоит именно в том, что он объединяет в себе и психическую, и соматическую сторону болезни».

Но почему все же доминирует биомедицинская модель?

1. Потому что врач боится эмоционального вовлечения.
2. Потому что уже давно (со студенческих лет) сформирован стереотип приверженности биомедицинской модели.
3. Потому что очевидны дефекты в знаниях психосоциальных аспектов болезни.

Рассмотрим роль психического стресса на протяжении болезни:

- а) в преморбиде, собственно, как ее провокатора,
- б) в дальнейшем ее развитии и формировании характера течения,
- в) его роль как модулятора эффекта терапии.

Итак, **психический стресс как предшествующий фактор возникновения РА.**

Сотрудничая с нашей кафедрой, А.Г. Курыгин [5] разработал и запатентовал экспериментальную психогенную модель адьювантного артрита. На первом этапе он воспроизвел типичный артрит у крыс введением полной дозы адьюванта Фрейнда. Далее он подобрал такую его подпороговую дозу, которая никаких клинических и лабораторных признаков воспаления не вызывала (условно он назвал это состояние «субартрит»). Если применить психический стресс в виде принудительной иммобилизации животных без введения адьюванта, то никакого артрита не разовьется. В то же время у крыс с субартритом (на фоне подпороговой дозы адьюванта) иммобилизационный стресс вызывал такой же выраженный клинически артрит, как и вызванный полной дозой адьюванта Фрейнда. Таким образом, дистресс вызывал клинически выраженную адьювантную болезнь с полиартритом только у животных, имеющих «предболезнь», в данном случае индуцированную искусственно. Без стрессорных воздействий в этих условиях болезнь не возникала. Применение транквилизатора транксена, уменьшающего психогенную реакцию на стресс, несколько уменьшало и явления артрита.

На практике мы или ненастойчиво, поверхностно, формально ищем анамнестические указания на дистресс, предшествующий болезни, или вовсе игнорируем подобный анамнез. Об истинной частоте психического стресса в дебюте вообще мало известно. В диссертационных работах, посвященных РА и выполненным в разные годы с разными целями и задачами в одной только нашей клинике, поражает колоссальный разброс данных о частоте дистресса в дебюте болезни — от 0,6 до 58%! Этот разброс зависит от того, как проводился опрос, использовались ли для уточнения анамнеза специальные психологические методики.

Если стресс не острый и не очевидный «сгусток» хронического, то он может и не осознаваться больным как провокатор болезни, о чем свидетельствует тот факт, что частота и уровень социальной фрустрированности у тех, кто отрицает стресс в анамнезе, вовсе не меньше, чем у тех, кто его признает [6].

Для РА, как, впрочем, и для другой патологии, характерна многофакторность его природы. Психический стресс как бы «на- низывает» другие возможные факторы, индуцирующие развитие болезни. Сами по себе психогенные факторы могут переплетаться в самых разнообразных сочетаниях (алкоголизм близких, семейные конфликты, бракоразводные процессы, неустроенная личная жизнь, смена места жительства, потеря работы и др.).

Используемый нами метод корреляционных ранговых решеток Kelly в модификации Bannister с так называемыми «жестко заданными конструктами» позволил подтвердить роль стрессовых событий в развитии болезни. Метод основан на следующих постулатах: 1) человек и окружающая его действительность взаимосвязаны; 2) опираясь на эти взаимосвязи, человек объясняет («конструирует») происходящее (отсюда в методике слово «конструкты», фактически означающее моделируемую ситуацию); 3) наше поведение соответствует нашему объяснению происходящего.

В соответствии с методикой 10 элементов (10 важных событий в жизни) раскладывались по степени важности в ранговом порядке 8 раз по 8 конструктам, иначе — по 8 оценочным ситуациям: 1) событие приятное — неприятное; 2) оказало сильное эмоциональное впечатление — не произвело впечатления; 3) оказало значительное влияние на дальнейшую жизнь — не оказало влияния; 4) вспоминаю часто — вспоминаю редко; 5) вспоминая, вновь остро переживаю — вспоминая, остаюсь спокойным; 6) оказало сильное влияние на здоровье — не оказало; 7) оказало сильное влияние на душевное состояние — не оказало; 8) об этом говорю охотно — говорить не хотелось бы.

Одним из итогов данной методики является корреляционная решетка, демонстрирующая наиболее выраженные эмоциональные оценки и степень их взаимосвязи в соответствии с полученными коэффициентами корреляции.

Выявлены четыре главных «конструкта», это наиболее сильные оценочные ситуации жизненных событий, которые тесно связаны друг с другом. На первом месте «вспоминаю, вновь остро переживаю — вспоминая остаюсь спокойным»; второе и третье места — ситуации связи события с соматическим и душевным состоянием; четвертое — частота воспоминаний об актуальном событии.

Доминирование в памяти больного остроты события означает, что не происходит завершения переживания, перевода его в просто воспоминание.

Важность выделения фактора влияния событий на душевное состояние означает невозможность психологически, психически противостоять негативным переживаниям, а влияние на состояние здоровья в целом означает факт признания реальности психосоматической патологии. И, наконец, выделение больными в качестве существенных конструктов (оценочных ситуаций) фактора частоты воспоминания об актуальном событии фактически означает ригидность, застойность, застревание на определенных событиях.

Таким образом, методика ранговых корреляционных решеток позволяет вскрыть психологические механизмы, через которые реализуется роль жизненных событий. Четыре выявленных ведущих конструкта не только подтверждают их влияние на душевное состояние и здоровье больных РА, но и указывают на то, что такими механизмами могут являться незавершенность остроты переживания, а также «зацикливание».

Сама болезнь — это сильнейший дистресс в жизни больного, который включается в «порочный круг» дальнейших психосоматических соотношений. Обратим внимание на то, какое влияние на жизнь больного РА оказывает болезнь, какие социальные последствия она несет: данные, полученные нами, сви-

детельствуют, что для 16% больных она существенно ограничивает круг общения; у каждого пятого болезнь существенно ухудшает взаимоотношения в семье; у каждого четвертого — взаимоотношения на работе; у каждого четвертого формируется чувство ущербности; для каждого третьего (или, точнее, третьей) значимо снижение физической привлекательности; более чем у трети отмечается ограничение свободного времени; у 40% существенно ограничивается работоспособность; половина констатирует ограничение привычных удовольствий; более половины (60%) — ограничение карьеры и две трети больных — существенный материальный ущерб. Особо подчеркнем роль семьи как стабилизирующего и дестабилизирующего фактора в течении болезни, что убедительно продемонстрировано в работе, выполненной Н.И. Коршуновым и Е.В. Речкиной [7].

В свою очередь болезнь вместе с ее социальными последствиями ведет к изменениям психической сферы. Здесь представлены данные одной из выполненных в нашей клинике работ [8], свидетельствующие о частоте психических нарушений у больных РА. Подчеркнем, что генез психических нарушений сложный, имеют место как психоорганические расстройства, так и психогенная (психосоциальная) их природа; таким образом реализуются двусторонние — как сомато психические, так и психосоматические — расстройства.

Установлено, что их частота и глубина связаны со степенью активности процесса, выраженностью иммунных расстройств, структурных и функциональных нарушений. Вот она, демонстрация психосоматики!

Еще один аспект — связь психосоматики и эффективности терапии. Эту связь можно продемонстрировать влиянием аффективных расстройств на резистентность к проводимой собственно антиревматической терапии.

Депрессия — нередкий спутник РА, она может отмечаться как присущий больному эндогенный радикал с самого начала, как аффективная реакция на стресс — в преморбидном

периоде и развиваться далее как цитокин-зависимое состояние в дальнейшем течении болезни. Но она совершенно четко препятствует достижению эффекта различными противоревматическими средствами.

Данные, полученные в нашей клинике Н.В. Яльцевой и соавт. [9], показывают, что если показатели активности у больных РА без депрессии или там, где она корректируется антидепрессантами, на фоне терапии отчетливо снижаются, то там, где депрессия как терапевтическая мишень игнорируется, желаемого результата не наступает [9].

И, наконец, еще один аспект психосоматических взаимосвязей при РА — нейрофизиологический. В свое время нами было установлено, что каждому клинко-иммунологическому варианту болезни соответствует своя организация биоритмологической деятельности головного мозга [10]. Выделено девять электроэнцефалографических синдромов, сформированных на основе компонентного анализа, и установлена сопряженность каждого из них с соматическими и психическими изменениями.

Таким образом, связь социально-психологических, психических, нейрофизиологических и соматических изменений у больных РА реальна, что позволяет рассматривать эту патологию как психосоматическое заболевание, а биопсихосоциальную модель болезни — как наиболее оптимальную с практической точки зрения.

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. Коршунов НИ, Баранова ЭЯ, Крылов ЮА. Некоторые социальные и психологические аспекты проблемы ревматоидного артрита. *Терапевтический архив*. 1979;(7):91–4 [Korshunov NI, Baranova EYa, Krylov YuA. Some social and psychological aspects of the problem of rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1979;(7):91–4 (In Russ.)].
2. Arnett WM. The abuse of rest. *Lancet*. 1954;266(6825):1251–2. doi: 10.1016/S0140-6736(54)92768-3
3. Walker JS, Jackson HJ, Littlejohn GO. Models of adjustment to chronic illness: Using the example of rheumatoid arthritis. *Clin Psychol Rev*. 2004;24:461–88. doi: 10.1016/j.cpr.2004.03.001
4. Лурия РА. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. 4-е изд. Москва: Медицина; 1977. 85 с. [Luriya RA. *Vnutrennyaya kartina bolezni i yatrogennye zabolevaniya* [Internal picture of illness and iatrogenic disease]. 4th ed. Moscow: Meditsina; 1977. 85 p.].
5. Курыгин АГ. Роль иммобилизационного стресса в возникновении и развитии адьювантного артрита. Научно-практическая ревматология. 2005;43(6):29–32 [Kurygin AG. The role of immobilization stress in the genesis and development of adjuvant arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(6):29–32 (In Russ.)].
6. Коршунов НИ, Яльцева НВ, Речкина ЕВ и др. Больной с заболеванием опорно-двигательного аппарата: некоторые психосоциальные факторы, влияющие на исход лечения. Современная ревматология. 2009;3(2):85–7 [Korshunov NI, Yal'tseva NV, Rechkina EV, et al. Patients with diseases of musculoskeletal system, some psychosocial factors that influence the outcome. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(2):85–7 (In Russ.)].
7. Коршунов НИ, Речкина ЕВ. Ревматоидный артрит: семья и болезнь. *Терапевтический архив*. 2005;5:29–32 [Korshunov NI, Rechkina EV. Rheumatoid arthritis: the family and the disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;5:29–32 (In Russ.)].
8. Коршунов НИ, Григорьева ПА, Капустина ЛВ и др. Проблемы, психические нарушения и качество жизни больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 1991;(8):100–4 [Korshunov NI, Grigor'eva PA, Kapustina LV, et al. The problems, mental disorders and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1991;(8):100–4 (In Russ.)].
9. Коршунов НИ, Яльцева НВ, Григорьева ЕА, Речкина ЕВ. Использование антидепрессантов у больных с воспалительными (ревматоидный артрит) и невоспалительными (синдром болей в нижней части спины) заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(11):752–5 [Korshunov NI, Yal'tseva NV, Grigor'eva EA, Rechkina EV. The use of antidepressants in patients with inflammatory (rheumatoid arthritis), and non-inflammatory syndrome (pain in the lower back), diseases of the musculoskeletal system. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(11):752–5 (In Russ.)].
10. Капустина ЛВ, Григорьева ЕА, Коршунов НИ. Ревматоидный артрит: психические, соматические и электроэнцефалографические соотношения. В кн.: Ревматоидный артрит и другие ревматические заболевания. Ярославль; 1996. С. 114–28 [Kapustina LV, Grigor'eva EA, Korshunov NI. Rheumatoid arthritis: psychological, somatic and electroencephalographic ratio. In: *Revmatoidnyi artrit i drugie revmaticheskie zabolevaniya* [Rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases]. Yaroslavl'; 1996. P. 114–28].

Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I)

Насонов Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Сатыбалдыев А.М.¹, Лучихина Е.Л.¹, Лукина Г.В.^{1,11}, Николенко М.В.², Билинская М.А.², Дмитриева М.Е.², Богодерева Л.А.³, Лапкина Н.А.⁴, Чичасова Н.В.⁵, Сороцкая В.Н.⁶, Абдулганиева Д.И.⁷, Мухина Р.Г.⁸, Гафурова Г.Р.⁸, Мазуров В.И.⁹, Чакиева Д.С.⁹, Самигуллина Р.Р.⁹, Кузнецова Е.Г.¹⁰, Демидова Н.В.¹, Никишина Н.Ю.¹, Федоренко Е.В.¹, Герасимова Е.В.¹, Злепко Е.А.¹, Муравьева Н.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Румянцева О.А.¹, Касумова К.А.¹, Алексеева А.В.¹, Шорникова Н.С.¹, Владимирова С.А.¹, Гукасян Д.А.¹, Тюрина Л.Н.¹, Денисов Л.Н.¹, Осилко Т.Г.¹, Кошкарлова Е.А.¹²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁵ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁶ГУЗ ТО «ТОМИАЦ», Тула, Россия; ⁷ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия; ⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия; ⁹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ¹¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ¹²Астон Консалтинг, Москва, Россия
¹¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ¹²117049 Москва, Ленинский проспект, 8; ⁸630087 Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ¹⁵0000 Ярославль, ул. Революционная, 5; ¹¹19991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁶300045 Тула, ул. Оборонная, 114-Г; ⁴20012 Казань, ул. Бултерова, 49;

Представлены материалы Российского регистра больных артритом (ОРЕЛ). В регистр включено 3276 пациентов из 11 крупнейших научно-практических центров Российской Федерации, расположенных в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Казани, Туле, Ярославле, Тюмени. Обсуждаются основные цели создания регистров, сопоставляются результаты анализа данных Российского регистра ОРЕЛ и регистров стран Европы и США. Полученные данные свидетельствуют о неоднородности информации о клинических, лабораторных и инструментальных параметрах в национальных регистрах ряда стран Европы и США. По базовым характеристикам Российский регистр ОРЕЛ выгодно отличается от ряда других регистров полнотой сбора данных, что позволяет составить общее представление о пациентах, страдающих ревматоидным артритом (РА), в России. В плане дальнейшего развития регистра ОРЕЛ необходимо сконцентрировать внимание на следующих основных направлениях: повышение качества заполнения документации; динамическое наблюдение за пациентами, получающими различные схемы терапии РА согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России по лечению больных РА; углубленное изучение коморбидности, в первую очередь депрессивных расстройств; анализ нежелательных реакций, затрудняющих проведение терапии РА; активное использование модулей для самооценки пациентами своего состояния; развитие медресинской помощи и др.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; регистры; коморбидность.

Для ссылки: 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.

RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE RUSSIAN FEDERATION ACCORDING TO RUSSIAN ARTHRITIS REGISTRY DATA (COMMUNICATION I)

Nasonov E.L.¹, Karateev D.E.¹, Satybaldyev A.M.¹, Luchikhina E.L.¹, Lukina G.V.^{1,11}, Nikolenko M.V.², Bilinskaya M.A.², Dmitrieva M.E.², Bogodereva L.A.³, Lapkina N.A.⁴, Chichasova N.V.⁵, Sorotskaya V.N.⁶, Abdulganieva D.I.⁷, Mukhina R.G.⁸, Gafurova G.R.⁸, Mazurov V.I.⁹, Chakieva D.S.⁹, Samigullina R.R.⁹, Kuznetsova E.G.¹⁰, Demidova N.V.¹, Nikishina N.Yu.¹, Fedorenko E.V.¹, Gerasimova E.V.¹, Zlepko E.A.¹, Muravyeva N.V.¹, Gridneva G.I.¹, Rummyantseva O.A.¹, Kasumova K.A.¹, Alekseeva A.V.¹, Shornikova N.S.¹, Vladimirov S.A.¹, Gukasyan D.A.¹, Tyurina L.N.¹, Denisov L.N.¹, Oskilko T.G.¹, Koshkarova E.A.¹²

The paper presents the materials of the Russian Arthritis Registry (OREL) that includes 3276 patients from 11 Russian Federation's largest research-and-practical centers situated in Moscow, Saint Petersburg, Novosibirsk, Kazan, Tula, Yaroslavl, Tyumen. It discusses the main goals of setting up registries, compares the results of an analysis of the data available in the Russian Registry OREL and registries of European countries and the USA. The findings suggest that there is non-uniform information on clinical, laboratory, and instrumental parameters in the national registers of a number of European countries and the USA. According to its basic characteristics, the Russian Registry OREL compares favorably with a number of other registries in the completeness of data collection, which allows a general idea of rheumatoid arthritis (RA) patients in Russia. For further development of the OREL Registry, it is necessary to concentrate our attention on the following main areas: to improve the quality of filling out documents; to follow-up patients receiving different RA therapy regimens according to the guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia for the treatment of RA; to conduct in-depth studies of comorbidity, primarily depressive disorders; to analyze adverse reactions that make RA therapy difficult; to actively use modules for patients' self-rating of their condition; to develop nursing care, etc.

Key words: rheumatoid arthritis; registries; comorbidity.

For reference: 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.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-472-484>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных)

проявлений [1]. Создание регистров больных РА и другими воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) относится к числу важнейших подходов к изучению клинических, научных и социальных проблем ревма-

⁸420103 Казань, ул. Маршала Чуикова, 54; ⁹191015 Санкт-Петербург, улица Кирочная, 41; ¹⁰625032 Тюмень, улица 4-й километр Червишевского тракта, 7; ¹¹111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86; ¹²123022 Москва, ул. Замоернова, 11

¹³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ¹⁴N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow, Russia; ¹⁵State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; ¹⁶Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ¹⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹⁸Tula Regional Medical Information Analysis Center, Tula, Russia; ¹⁹Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ²⁰City Clinical Hospital Seven, Kazan, Russia; ²¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²²Regional Clinical Hospital One, Tyumen, Russia; ²³Moscow Clinical Research-and-Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²⁴Aston Consulting, Moscow, Russia; ²⁵34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²⁶8, Leninsky Prospect, Moscow 117049; ²⁷130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087; ²⁸5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ²⁹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³⁰114-G, Oboronnaya St., Tula 300045; ³¹49, Butlerov St., Kazan 420012; ³²54, Marshal Chuiikov St., Kazan 420103; ³³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³⁴7, Fourth Kilometer, Chervishevsky Road, Tyumen 625032; ³⁵86, Entuziasts Shosse, Moscow 111123; ³⁶11, Zamorenov St., Moscow 123022

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@live.ru

Contact: Dmitry Karateev; dekar@live.ru

Поступила 02.06.15

тологии [2, 3]. Хотя эти регистры, которые стали создаваться во многих странах и на международном уровне в течение последних 10–15 лет, решают разные задачи [4–6], основная из них — изучение эффективности и безопасности фармакотерапии РА. Такая постановка проблемы связана, с одной стороны, с широким внедрением новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [7–10], а с другой — с кардинальными изменениями стратегии лечения РА: внедрением концепции «Treat to target» («Лечение до достижения цели») [11–14], концентрирующей внимание на необходимости раннего назначения активной терапии для достижения ремиссии [15]. Кроме того, стало очевидным, что, хотя рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ) по-прежнему остаются «золотым стандартом» для оценки эффективности и безопасности лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ГИБП, они не могут ответить на многие принципиально важные вопросы, связанные с оптимальным ведением пациентов, страдающих РА, в реальной клинической практике. Отметим только некоторые из них:

- Сравнительная эффективность и безопасность различных методов фармакотерапии, особенно «новых» ГИБП.
- Влияние пола, возраста, этнических факторов, коморбидности (и мультиморбидности) [16] на эффективность и безопасность фармакотерапии (больные с коморбидными заболеваниями обычно не включаются в РПКИ).
- Оценка исходов РА на основании анализа прогностических «конечных точек» — инвалидность, трудоспособность, потребность в протезировании суставов, летальность.
- Значение нечастых, но потенциально тяжелых нежелательных реакций (НР), например злокачественных новообразований, оппортунистических инфекций и др.
- Фармакоэкономические аспекты РА.

Для получения ответов на эти вопросы требуется проведение длительных дорогостоящих исследований, в которые необходимо включить очень большое число пациентов. Ограничения РПКИ хорошо видны на примере метотрексата (МТ), который, по данным этих исследований (и их метаанализа), не отличается от других БПВП эффективностью и безопасностью [17], но кардинально превосходит их по этим характеристикам в клинической практике [18–20]. Таким образом, базируясь только на материалах РПКИ, разрабатывать основанные на принципах «доказательной медицины» рекомендации по ведению пациентов с РА затруднительно. Полага-

ют, что именно материалы регистров (и административных баз данных), наряду с результатами хорошо спланированных «стратегических» [21] и наблюдательных исследований [22], создают предпосылки для ответа на эти, да и многие другие, вопросы. Значение подобных источников научно обоснованной информации подтверждается тем, что в последние годы появились систематические обзоры данных регистров пациентов [5, 23], выводы которых включаются в международные и национальные клинические рекомендации по лечению пациентов с РА, хотя пока и не с таким высоким рейтингом «доказательности», как результаты РПКИ.

Общая характеристика организационной структуры и целей основных регистров пациентов с РА, функционирующих в мире, представлена в предыдущих сообщениях [4–6] и суммирована в табл. 1.

В России сразу после регистрации в 2005 г. первого ГИБП — химерных моноклональных антител (МАТ) к фактору некроза опухоли α (ФНО α) инфликсимаба — начал работу Регистр Биологической Терапии ревматоидного артрита (АРБИТР). Он был создан на базе центров (кабинетов) терапии ГИБП, организованных в ведущих ревматологических клиниках в рамках положения Минздрава России о совершенствовании ревматологической помощи в Российской Федерации [46]. После регистрации химерных МАТ к В-клеткам ритуксимаба (РТМ) для лечения РА с целью стандартизации подходов к оценке эффективности и безопасности терапии ГИБП на международном уровне было начато активное сотрудничество с регистрами ряда стран Европы — проект CERERRA (Collaborative European REgister for Rituximab in RA) [47–49]. Начиная с 2011 г. в связи с расширением поставленных задач и изменениями в законодательной сфере и организации здравоохранения, регистр АРБИТР трансформировался в Российский РЕгистр боЛьных артритом (ОРЕЛ), который начал активно развиваться с 2012 г. как internet-based-проект [50]. Наряду с пациентами из других ревматологических центров России в него были включены и продолжают включаться пациенты, вошедшие в приоритетные программы научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Ассоциации ревматологов России — РАДИКАЛ (Ревматоидный Артрит, Диагностика, Активное Лечение) [51], РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) [52, 53], ЭТАЛОН (Локальное открытое многоцентровое наблюдательное исследование качества жизни на фоне лечения ЭТАнерцептом боЛьных с активным ревматоидным артритом с Неэффективностью БПВП) [54]

Таблица 1 Общая характеристика регистров пациентов, страдающих РА [5, 6]

Регистр	Страна	Начало работы	Число пациентов	Критерии включения
Registry of Biologics in Rheumatology (BIOBADASER) [24]	Испания	2000 г.	11 476	Назначение ГИБП
Biologics Register (BioRx) [25]	Словения		900	РА; неэффективность $\geq$ БПВП; DAS $\geq$ 3,2; ЧПС $\geq$ 4
British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) [26]	Великобритания	2001 г.	22 000	Пациенты с РА, начинающие лечение ГИБП
Charite Early Arthritis Outpatients Clinic [5]	Германия		1400	Активный, стойкий синовит >2 суставов; длительность симптомов >4 нед
Hungary Register (HU-REGA) [5]	Венгрия		590	Диагноз РА
Turkish League Against Rheumatism RA (TLAR RA) [27]	Турция		2359	То же
Dutch Rheumatology Arthritis anti-TNF monitoring multi-center (DREAM) [28]	Голландия		5200	Диагноз РА; лечение ГИБП
Danish Registry for Biologic Therapies in Rheumatology (DANBIO) [29]	Дания		30 000	РА; подагра; СКВ
Registry of Rheumatic Disease (Rheuma.pt) [30]	Португалия		9965	РЗ
Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Disease (SCQM) [31]	Швейцария	1997 г.	7800	Диагноз РА
Care for Rheumatoid arthritis Database (CARAbase) [32]	Австрия		1452	Симптомы РА
Norwegian register of DMAR prescription for patients with inflammatory arthropathies (NOR-DMARD) [33]	Норвегия		8000	Воспалительные заболевания суставов; применение ГИБП
Epidemiology Investigation of Rheumatoid Arthritis Study (EIRA) [34]	Швеция		3500	Достоверный РА
Leiden Early Arthritis Cohort (EAC) [35]	Голландия		3500	Симптомы артрита <2 лет
Dublin Academic Medical Centre Cohort (DAMC) [36]	Ирландия		2500	Достоверный РА, резистентный к ГИБП; применение ГИБП
Swedish Biologics Register (ARTIS) [37]	Швеция	1999 г.	55 000	Лечение ГИБП любых РЗ
National Registry of biological treatment (ATTRA) [38]	Чехия		2700	Пациенты с РА, получающие ГИБП и БПВП
Leeds CCP cohort [39]	Великобритания		200	Положительный АЦЦП
Leeds Biologics Monitoring Clinic (BMC) [40]	Великобритания		1500	Достоверный РА; применение ГИБП
Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN) [41]	Финляндия		6000	Пациенты с РЗ, принимающие ГИБП
Biologics Register (RABBIT) [42]	Германия	1991 г.	12 000	Пациенты с РА, получающие ГИБП
Italian Group for the study of early arthritis (GiSEA) [43]	Италия	2008 г.	5145 (РА-3494)	Пациенты с РА (и другими артритами)
Romanian registry of rheumatic diseases (RRBR) [44]	Румыния			
Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) [45]	США	2001 г.	10 156 (РА)	Пациенты с РА и ПсА
Российский регистр лечения больных РА (ОРЕЛ)	Россия	2011 г.	3276	Пациенты с РА (критерии ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г.)

Примечание. ЧПС – число припухших суставов, СКВ – системная красная волчанка.

и др. Цель создания регистра ОРЕЛ – модернизация системы учета пациентов с РА и получение достоверной информации о реальной клинической практике для улучшения качества оказания медицинской помощи. В настоящей публикации представлены промежуточные материалы регистра ОРЕЛ, полученные с момента начала формирования базы данных до марта 2015 г.

Материал и методы

Регистр ОРЕЛ построен на основе компьютерных технологий, что подразумевает в качестве основного метода ввода данных прямое их внесение в базу через сеть Интернет (непосредственно врачом или средним медперсоналом, имеющим соответствующие права доступа), хотя существует также возможность работы с бумажными носителями. Регистр функционирует на основе лицензионного персонального обеспечения с соблюдением всех требований Федерального закона №152-ФЗ «О персональных данных» (информированное согласие, деперсонификация данных о пациенте, уникальная система ID-кодов, разгра-

ничение прав доступа пользователей, надежность хранения данных в data-центре, возможность восстановления данных) [49]. Персональное обеспечение регистра характеризуется гибкой масштабируемостью, мобильностью, простотой и доступностью: внесение данных в базу, которая располагается на защищенном сервере, производится в режиме online с любого цифрового устройства, при этом не требуется дополнительного оборудования и предустановки программного обеспечения. Работа регистра находится под контролем Единого координационного центра, куда входят авторитетные эксперты в области РА.

Критериями включения в регистр являются:

- наличие диагноза РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [55] или ACR/Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [56];
- подозрение на РА (вероятный РА);
- наличие диагноза ювенильного артрита у больного, достигшего возраста 18 лет;
- подписанное информированное согласие.

В базе данных ОРЕЛ фиксируются следующие основные параметры:

- демографические данные;
- сведения о работоспособности и инвалидности;
- нозологическая принадлежность в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и классификационные критерии;
- семейный анамнез по РЗ;
- коморбидные заболевания;
- основные характеристики заболевания в соответствии с отечественной классификацией РА 2007 г. [57]: стадия, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), наличие эрозивного процесса в суставах кистей и стоп по данным стандартного рентгенологического обследования, экстраартикулярные (системные) проявления, осложнения, функциональный класс (ФК);
- основные показатели активности, функционального состояния и качества жизни согласно существующим рекомендациям [58]: оценка припухших и болезненных суставов (соответственно из 66/68 и 28 суставов); индексы активности РА (DAS28, SDAI, CDAI); шкалы и опросники по самооценке больных HAQ, RAPID3, EQ-5D;
- противовоспалительная и сопутствующая медикаментозная терапия (включая международные и торговые наименования, лекарственные формы);
- НР на фоне лечения противовоспалительными препаратами;
- ревмоортопедическое лечение.

В настоящее время в регистр ОРЕЛ включены пациенты из 11 крупнейших научно-практических центров Российской Федерации, расположенных в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Казани, Туле, Ярославле, Тюмени.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, с применением пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для показателей с нормальным распределением результаты представлены в виде $M \pm SD$ (средняя и стандартное отклонение). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий оценивали по критерию χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общее число больных с достоверным (критерии ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г.) диагнозом РА на ноябрь 2015 г. составило 3276 человек. В регистре представлено большинство регионов Российской Федерации, поскольку крупные ревматологические центры принимают пациентов из разных регионов. По месту проживания больных РА в регистре наиболее широко представлены: Москва — 34%, Тульская область — 17%, Московская область — 10%, Новосибирская область — 2,8%, Санкт-Петербург — 2,3%, Республика Татарстан — 2,2%, Ярославская область — 2%. Постоянное место проживания: город — у 2939 (89,7%), сель-

ская местность — у 337 (10,3%) пациентов. Семейное положение: 68,9% — женаты/замужем, 31,1% — одиноки. Образование: высшее — у 48,5%, неоконченное высшее — у 3,7%, среднее — у 47%, начальное — у 0,8%. Продолжают работать 37,7% больных, из них половина имеют III группу инвалидности. Стойкая потеря трудоспособности вследствие РА отмечена у 17,9% больных. Доля пациентов со сниженной трудоспособностью по этой причине, к которым следует отнести сменивших работу по болезни, больных с III группой инвалидности и работающих больных со II группой инвалидности, составила суммарно 18,1%. Таким образом, стойкая потеря или снижение трудоспособности имеют место у 36% больных РА.

Как видно из табл. 2, большинство больных РА были женского пола (соотношение женщин и мужчин 5:1), старше 50 лет. Рост больных составил $165,9 \pm 10,8$ см, масса тела — $72,8 \pm 17,1$ кг, индекс массы тела — $27,8 \pm 25,6$ кг/м².

Таблица 2 Основные демографические характеристики, клинические проявления и лабораторные нарушения у 3276 больных РА, вошедших в регистр ОРЕЛ

Параметры	Значение
Пол, n (%):	
женщины	2731 (83,4)
мужчины	545 (16,6)
Возраст, годы, $M \pm SD$	$56,6 \pm 13,7$
Индекс массы тела, кг/м ² , $M \pm SD$	$27,8 \pm 25,6$
Курильщики (в настоящее время), n (%)	241 (7,4)
Курильщики (по данным анамнеза), n (%)	115 (3,5)
Длительность болезни, годы, $M \pm SD$:	
на момент постановки диагноза	$2,27 \pm 4,51$
на момент включения	$9,86 \pm 9,31$
DAS28-CO3 (средний), $M \pm SD$	$4,75 \pm 1,5$
Высокая активность ($DAS28-CO3 \geq 5,1$), %	42,6
Умеренная активность ($3,2 < DAS28-CO3 < 5,1$), %	41,3
Низкая активность ($2,6 < DAS28-CO3 < 3,2$), %	8
Ремиссия ($DAS28-CO3 < 2,6$), %	8,1
ФК, n (%):	
IV	94 (3,4)
III	834 (30,1)
II	1245 (44,9)
I	597 (21,6)
Рентгенологическая стадия, %:	
I	14,4
II	51,1
III	20,2
IV	14,3
РФ (положительные результаты), %	76,5 (из 2506)
АЦЦП (положительные результаты), %	73,1 (из 1601)
Экстраартикулярные (системные) проявления, n (%):	
любые	1362 (41,6)
ревматоидные узелки	456 (13,9)
анемия	429 (13,1)
полинейропатия, мононеврит	173 (5,2)
кожный васкулит	81 (2,5)
сухой синдром	128 (3,9)
плеврит, перикардит	57 (1,7)
склерит/эписклерит	17 (0,5)
кахексия	132 (4,03)
поражение почек	17 (0,5)
ревматоидные узелки в легких	1 (0,03)

Курение зафиксировано в анамнезе у очень небольшого числа (3,5%) больных, текущими курильщиками являются только 7,4% пациентов. Курение четко ассоциировано с мужским полом: курящими были 119 (4,4%) женщин и 122 (22,4%) мужчины ($p < 0,001$, тест χ^2). Регулярное употребление небольших доз алкоголя зафиксировано у 334 (10,2%) больных и достоверно ассоциировалось с мужским полом — у 97 (17,8%) мужчин и 237 (8,6%) женщин ($p < 0,001$, тест χ^2). Случаев алкоголизма не отмечено. Семейный анамнез, отражающий наличие различных воспалительных РЗ у кровных родственников пациентов, отмечен у 140 (4,3%) больных, в том числе 61 (1,9%) случай РА в семьях.

Длительность болезни к моменту установления диагноза составила около 2 лет, а к моменту включения в регистр — около 10 лет. Таким образом, большинство пациентов при включении имели развернутую стадию РА. На очень ранней и ранней стадиях болезни включены 337 (12,8%) и 381 (14,5%) больных соответственно. У 2922 (89,2%) больных при включении врачи верифицировали диагноз по критериям ACR (1987), критерии ACR/EULAR (2010) использовались у 1669 (50,9%) больных, оба набора критериев были применены соответственно у 1253 (25%). Серопозитивный по РФ РА наблюдался у 76,5%. Определе-

ние АЦП проводились у 1601 (48,9%) больного, позитивные результаты отмечены у 1170 (73,1%). Данные о наличии эрозивных изменений в суставах имелись у 2913 больных; из них эрозии обнаружены у 1830 (62,8%). Большинство пациентов (около 70%) имели II и III рентгенологические стадии поражения суставов. Хотя среднее значение индекса DAS28-COЭ соответствовало умеренной степени активности ($4,75 \pm 1,5$), по критериям EULAR большинство больных имели высокую (42,6%) или умеренную (41,3%) активность заболевания. Среди 2770 пациентов, у которых имелись сведения о ФК, большинство имели ФК II (44,9%) и ФК III (30,1%), тяжелые нарушения с ФК IV отмечены только у 3,4%. Индекс HAQ в среднем составил $1,34 \pm 1,29$.

Экстраартикулярные (системные) проявления наблюдались почти у половины пациентов. Из них частыми (более 10%) были ревматоидные узелки и анемия. Коморбидные заболевания также имели место почти у половины больных (1,44 коморбидного заболевания на пациента; табл. 3). Наиболее частыми из них были кардиоваскулярные заболевания, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, — АГ и ИБС, а также остеопороз, реже — сахарный диабет, патология легких, почек, щитовидной железы, язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ. Обраща-

Таблица 3 Коморбидные заболевания у 3276 пациентов с РА, включенных в регистр ОРЕЛ

Заболевания	Число больных, n (%)
АГ	913 (27,9)
Инфаркт миокарда	19 (0,58)
ИБС	267 (8,1)
Другие сердечно-сосудистые заболевания	45 (1,4)
Инсульт	12 (0,4)
Гиперлипидемия	116 (3,5)
Сахарный диабет	141 (4,3)
Ожирение	11 (0,34)
Заболевания почек (мочекаменная болезнь, кисты, инфекция мочевых путей)	130 (4)
Амилоидоз	58 (1,8)
Заболевания щитовидной железы	99 (3)
Тяжелые инфекции (сепсис, гнойный артрит, пневмонии и т. д.)	12 (0,35)
Заболевания легких (ИЗЛ, бронхиальная астма)	130 (3,9)
Остеопороз	965 (29,5)
Язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ	79 (2,4)
Цирроз печени, хронический гепатит	5 (0,15)
Гепатит С	21 (0,6)
Гепатит В	7 (0,03)
Злокачественные опухоли, в том числе:	28 (0,82)
лимфо- и миелопролиферативные	8
рак молочной железы	6
рак матки	5
рак органов ЖКТ	5
рак почки	2
меланома	2
Туберкулез, в том числе:	9 (0,27)
латентная инфекция	1
легочный, разные формы	8

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 4 Основные противовоспалительные лекарственные препараты, получаемые пациентами, включенными в регистр ОРЕЛ

Лекарственные препараты	Число больных, n (%)
<i>БПВП</i>	
МТ (все формы), в том числе:	1919 (58,6)
таблетированный	615 (27,9)
подкожный (методжект)	454 (20,6)
форма не указана	850 (44)
Сульфасалазин	486 (14,8)
Лефлуномид	374 (11,4)
Гидроксихлорохин	142 (4,34)
Соли золота	48 (1,5)
Циклоспорин А	39 (1,2)
Азатиоприн	32 (1)
Циклофосфан	16 (0,5)
Хлорамбуцил	11 (0,3)
Д-пеницилламин	8 (0,2)
МТ+сульфасалазин+гидроксихлорохин	230 (7)
МТ+лефлуномид	74 (2,3)
МТ+ гидроксихлорохин	44 (1,3)
<i>Другие</i>	
ГК	1619 (49,4)
НПВП	1705 (52)
<i>ГИБП</i>	
РТМ	280 (8,5)
Этанерцепт	218 (6,7)
Адалимумаб	200 (6,1)
Инфликсимаб	191 (5,8)
Абатацепт	153 (4,7)
Тоцилизумаб	102 (3,1)
Цертолизумаб пэгол	38 (1,2)
Голимумаб	5 (0,2)

ют на себя внимание отсутствие в регистре указаний на наличие ВИЧ-инфицированных больных и низкая частота (28 больных — 0,85%) пациентов, инфицированных вирусами гепатитов В и С.

Оценка терапии к моменту включения больного в регистр проводилась суммарно по данным как анамнеза, так и текущей терапии (табл. 4). Стационарное лечение проводили 980 (29,9%) больных, 70,1% наблюдались амбулаторно. Постоянно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; суммарно по всем препаратам) 1705 (52%) больных, глюкокортикоиды (ГК) системно — 1619 (49,4%) пациентов. По суммарной оценке, терапию БПВП регулярно получали 2528 (77,2%) больных, в том числе 1919 (58,6%) больных получали МТ, 971 (29,6%) — другие БПВП. В то же время на текущей терапии БПВП на момент исходного визита находилось 70% больных, в том числе 48% получали МТ. В комбинации с другими БПВП использовался почти исключительно таблетированный МТ. ГИБП суммарно (включая анамнестические данные) назначались 936 (28,6%) пациентам. В то же время доля пациентов, получающих терапию ГИБП на момент включения, была существенно меньше — 17,8%. Ингибиторы ФНО α суммарно получали 580 (17,7%) больных; другие ГИБП — 496 (15,1%) пациентов. При этом 440 (13,4% от общего числа больных, 47% от числа больных, леченных

ГИБП) получали только ингибиторы ФНО α , 356 пациентов (10,9% от общего числа больных, 38% от числа больных, леченных ГИБП) — только ГИБП с другими механизмами действия, а 140 пациентов (4,3% от общего числа больных, 15% от числа больных, леченных ГИБП) — и ингибиторы ФНО α , и другие ГИБП. ГИБП сочетались с МТ у 526 (16,1% от общего числа больных, 56,2% от числа больных, получавших ГИБП) пациентов, с другими БПВП — у 277 (8,5% от общего числа больных, 29,6% от числа больных, получавших ГИБП) пациентов. Монотерапия ГИБП применялась у 133 (4,1% от общего числа больных, 14,2% от числа больных, получавших ГИБП) больных. Согласно предварительному анализу, пациенты, получавшие терапию ГИБП, достоверно реже постоянно принимали НПВП, чем не получавшие ГИБП (44,1% против 55,2%; $p < 0,001$; χ^2), и не отличались по частоте приема ГК (48,5% против 49,8%; $p > 0,05$; χ^2). Ревмоортопедическое лечение получили 171 (5,2%) больных.

Обсуждение

Сбор и анализ клинических данных, полученных в рамках национальных и международных регистров, а также в процессе многоцентровых наблюдательных исследований, максимально приближенных к реальной клинической практике, является одним из важнейших «инст-

Таблица 5 Основные демографические, клинические и лабораторные данные, включенные в национальные регистры пациентов РА (Европа, США) [5, 6]

Показатели	Частота, %	Особые характеристики			
Пол	100				
Возраст	96				
Длительность болезни	96	С момента появления симптомов — 83%	С момента постановки диагноза — 75%		
Диагноз РА	92	Клинический диагноз — 70%	Критерии ACR (1987) — 48%	Критерии ACR/EULAR (2010) — 35%	
Курение	92	В настоящее время/в прошлом — 61%	Пачек-лет — 35%	Сигарет в день — 22%	
ЧПС/ЧБС	96	ЧБС28 — 71%	ЧБС66 — 21%	ЧПС44 — 17%	ЧПС32 — 17%
Боль	80	В течение последней недели — 65%	Боль, связанная с артритом, — 35%	Общая боль — 25%	Боль в настоящий момент — 10%
Индексы активности	100	DAS28 — 80%	SDAI — 40%	CDAI — 40%	Другие — 12%
Острофазовые биомаркеры	96	CRP — 100%	СОЭ — 96%		
Серологические показатели (аутоантитела)	96	РФ — 100% (концентрация — 79%; титр — 67%)			
Физическая функция	88	HAQ — 96%	SF-36 — 50%		
Общая оценка активности по мнению пациента	88				
Общая оценка активности по мнению врача	76				
Недомогание	56	По шкале — 86%			
Индекс массы тела	72	Определен врачом — 50%	Опрос пациента — 33%		
Системные проявления	56				
Данные рентгенологического исследования	52				
Коморбидность	84	Тип коморбидности — 95%			
Терапия РА	100	БПВП — 96%	ГИБП — 92%	ГК — 96%	НПВП — 88%
БПВП	96	Тип — 100%	Доза — 96%	Частота — 88%	Другие — 67–83%
ГИБП	92	Тип — 96%	Доза — 87%	Частота — 87%	Другие — 39–70%
ГК	96	Доза — 88%	Частота — 67%	Начало терапии — 58%	Другие — 38–54%
НПВП	88	Препараты — 65%	Частота — 57%	Доза — 48%	Другие — 39–44%
НР	68	Тяжелые НР — 77%	Любые НР — 53%	НР, связанные только с лечением, — 35%	Специфические НР — 12%

рументов» для углубленного исследования особенностей клинического спектра, вариантов течения и оптимизации лечения пациентов с РА в мире [22]. Следует особо подчеркнуть, что, учитывая гетерогенность патогенетических механизмов РА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях, определяющих разнообразие клинических и иммунологических нарушений, синдромов и подходов к патогенетической терапии [59–61], для оценки которых необходимы очень большие когорты пациентов, именно материалы регистров в перспективе могут предоставить уникальную возможность для решения не только клинических, но и фундаментальных проблем ревматологии – полиморфизма патогенетических механизмов развития РА и подходов к персонализированной терапии заболевания [62]. В качестве примера можно привести регистр BRASS (Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study) [63] и NOAR (Norfolk Arthritis Register) [64], в рамках которых изучается широкий спектр иммунологических и генетических (широкомасштабный скрининг генома) биомаркеров, нацеленных на прогнозирование вариантов течения заболевания, эффективности и токсичности терапии.

Однако для получения достоверных результатов необходима строгая унификация методов оценки пациентов и ведения регистров в целом. Данные, суммированные в табл. 5, свидетельствуют о существенной неоднородности информации о клинических, лабораторных и инструментальных параметрах, представленных в национальных регистрах ряда стран Европы и США. В связи с этим следует подчеркнуть, что по своим базовым характеристикам российский регистр ОРЕЛ выгодно отличается от некоторых других регистров именно полнотой сбора данных. Это впервые позволило составить общее представление о пациентах, страдающих РА, в России. Тем не менее предстоит еще много сделать для повышения качества данных, включаемых в регистр, а также расширить спектр анализируемых показателей на основании стандартизованных опросников пациентов. Обращает на себя внимание преобладание в регистре городских жителей с высшим образованием. По сравнению с результатами Всероссийской переписи

населения (2010) [65], среди больных РА оказалось в 2,5 раза (10,3%) меньше постоянно проживающих в сельской местности. Это может быть следствием концентрации ревматологической помощи в больших городах и меньшей доступности ее сельскому населению. В регистр ОРЕЛ вошли в большинстве случаев «тяжелые» больные (умеренная/высокая активность – более 80% пациентов, эрозивный артрит – 62,9% пациентов, системные проявления – 41,6% пациентов, высокий индекс HAQ – 1,25 балла, почти 1,5 коморбидного заболевания на пациента), что в целом соответствует материалам других регистров (табл. 6). Представляется важным, что среди пациентов с РА, вошедших в регистр ОРЕЛ, частота курильщиков существенно ниже (<10%), чем в других регистрах (35–60%). Это следует рассматривать как чрезвычайно положительный факт, поскольку курение ухудшает результаты лечения пациентов с РА МТ и ингибиторами ФНОα [34].

Особое значение имеют данные, касающиеся коморбидных заболеваний, увеличение риска возникновения которых характерно для РА [68]. Коморбидность ассоциируется с нарушением качества жизни, потерей трудоспособности, снижением эффективности терапии, ведет к «удорожанию» ведения пациентов и, что самое важное, к увеличению риска преждевременной летальности [16, 66–72]. Например, по данным регистра RABBIT, число пациентов, у которых не удается достигнуть минимально значимого улучшения показателей качества жизни на фоне лечения БПВП, коррелирует с количеством у них коморбидных заболеваний: одно заболевание – 61,8%, два заболевания – 65,8%, три и более заболеваний – 67,5% [72]. По имеющимся данным, наиболее клинически значимыми формами коморбидности являются кардиоваскулярная патология, остеопороз, ИЗЛ, инфекционные осложнения, злокачественные новообразования, недомогание, депрессия, когнитивные расстройства [66]. Примечательно, что понимание важности коморбидных заболеваний как фактора, затрудняющего гармонизацию лечения пациентов, послужило основанием для разработки мультидисциплинарных рекомендаций [73–75], касающихся ведения «полиморбидных» пациентов с РА (а также с псориазом

Таблица 6 Сравнительная характеристика пациентов, включенных в регистры Европейских стран, США и регистр ОРЕЛ

	ARTIS [37]	BSRBR [26]		RABBIT [42]		BIOBADASER [24]		CORRONA [45]		SCQM [31]		TLAR RA [27]	RRBR [44]	ОРЕЛ
Характеристика регистра	ГИБП	ГИБП	БПВП	ГИБП	БПВП	ГИБП	ГИБП	БПВП	ГИБП	БПВП	ГИБП+ БПВП	ГИБП+ БПВП	ГИБП+ БПВП	
Число пациентов	15 000	12 000	4000	>5000	>2000	>5000	>15 000	>12 000	~2500	~3000	2359	4499	3276	
Возраст, годы	55	56±12	60±12	54±12	56±12	54±13	58±13	60±13	53±14	52±15	51,6±12,5	57,7	56±13,7	
Женщины, %	75	76	72	78	79	72	78	74	70	64	83,3	85,3	83,4	
Курильщики (в настоящее время), %	–	22	25	23	23	15	12	12	28	33	–	–	7,4	
Курильщики (по данным анамнеза), %	–	60	65	47	47	–	36	36	–	–	–	–	3,5	
Длительность болезни, годы	11	12 (6–19)	7 (1–15)	9 (5–16)	6 (3–12)	9 (4–15)	14 (12)	11 (10)	11±9	10±9	11,9±8,7	12,6	9,9±9,3	
DAS28 (средний)	5,5	6,6±1,0	5,0±1,4	5,8±1,2	5,1±1,3	5,3±1,3	–	3,5±1,6	4,7±1,5	4,4±1,5	4,0±1,4	6,97	4,75±1,5	
HAQ	1,4	2,1±0,6	1,5±0,8	1,6±0,6	1,3±0,6	–	1,2±0,7	0,4±0,4	1,3±0,7	1,1±0,8	–	–	1,34±1,3	
РФ (+), %	87	65	58	81	72	90	75	72	76	80	69,2	–	76,5	
АЦЦП	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	73,1	

и псориатическим артритом). Более того, в обновленной версии рекомендаций EULAR по лечению РА (2014) важное место заняла оценка коморбидности как фактора, влияющего на возможность достижения ремиссии [13].

Сравнительная характеристика коморбидной патологии у пациентов, вошедших в регистр ОРЕЛ и в регистры других стран, приведена в табл. 7. Обращаем внимание, что мы специально включили в сравнительный анализ данные не только регистров, но и международных перекрестных исследований, материалы которых предоставляют важную характеристику этих аспектов ревматологической практики в Европе [79, 80]. Очевидно, что в плане развития регистра ОРЕЛ необходимо сосредоточить внимание на наиболее важных с клинической точки зрения формах коморбидности (болезни сердечно-сосудистой системы, ИЗЛ, метаболический синдром, сахарный диабет и некоторые другие), изучение значений которых при РА относится к числу приоритетных направлений научных исследований российской ревматологии. К сожалению, в регистре ОРЕЛ пока отсутствует важная информация, касающаяся психологического статуса пациентов, в первую очередь расстройств депрессивного спектра [81] — одной из наиболее частых форм коморбидной патологии при РА.

Представляют интерес данные, касающиеся терапии РА (табл. 8), тем более что стимулом для создания большинства национальных регистров была необходимость получения информации об эффективности и безопасности лекарственных препаратов, в первую очередь ГИБП. Однако, как уже отмечалось, за последнее десятилетие существенно изменилась парадигма фармако-

терапии РА с акцентом не только на применение новых ГИБП, но и на совершенствование стратегии ведения пациентов с этим заболеванием в целом [13, 14]. При этом подчеркивается, что базовая составляющая стратегии — активная ранняя терапия МТ, а при недостаточной эффективности монотерапии МТ — комбинированная терапия МТ и БПВП или МТ и ГИБП. Как видно из табл. 8, МТ занимает центральное место в лечении РА во всех странах мира, хотя, по данным регистра ОРЕЛ, в России он назначается несколько реже, чем в других странах. В то же время к достоинствам российской клинической практики следует отнести широкое применение подкожной формы МТ — методжекта (см. табл. 4). Действительно, в настоящее время получены убедительные данные о более высокой эффективности и лучшей переносимости этой лекарственной формы препарата по сравнению с таблетированной [82–84]. Следует напомнить, что, согласно Российским рекомендациям по лечению РА, «при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и/или назначения ГИБП, следует перевести пациентов на подкожную форму препарата; у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг/нед), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата» [14]. На необходимость активного внедрения терапии подкожной формой МТ в высоких дозах обращают внимание многие авторитетные ревматологи. Так, например, в США до сих пор только около половины больных, которым иницииро-

Таблица 7 Частота (%) коморбидных заболеваний у пациентов с РА, включенных в регистры стран Европы, Австралии и регистр ОРЕЛ, в сравнении с материалами исследования COMORA

Параметры	Регистр ОРЕЛ	BSRBR [76]	Australian Rheumatology Association	ARTIS [78]		COMORA [79]
	(n=3276)	(n=7818)	Database [77] (n=642)	ГИБП + (n=1137)	ГИБП - (n=6185)	(n=4586)
Средний возраст, годы, M $\pm$ SD	56,6 $\pm$ 13,7	56 $\pm$ 12	57 $\pm$ 12,5	58,9 $\pm$ 12,3	66,2 $\pm$ 15,1	56 $\pm$ 13
Любые заболевания	49,2	58	—	—	—	—
АГ	28	22	40,7	—	—	40,4
ИБС	8,1	6	10	8,2	15,4	—
Инфаркт миокарда	0,6	—	—	—	—	6 [1; 17]
Инсульт	0,4	2	2,5	4,1	9,3	—
Гиперлипидемия	3,5	—	26	—	—	31,7
Бронхиальная астма	1,1	10	—	—	—	—
ХОБЛ	2,8	5	8,8	11,6	16,0	—
Сахарный диабет	4,3	5	—	8,5	12,1	10,3
Заболевания щитовидной железы	3	7	6,3	—	—	—
Депрессия	—	19	19,6	9,7	12,2	15 [2; 33]
Биполярное расстройство	0,03	—	—	—	—	—
Язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ	2,4	9	20,4	—	—	10,8 [1; 22]
Заболевания печени	0,14	2	2,8	—	—	—
Заболевания почек	4	3	2,1	—	—	—
Злокачественные опухоли	0,82	3	10,4	7,9	15,1	4,4 [0,3; 12,5]
Остеопороз	29,5	—	31,0	—	—	—
Гепатит В	0,03	—	—	—	—	2,8
Гепатит С	0,12	—	—	—	—	4,8–6,8
Туберкулез	0,27	—	0,6	—	—	—
Тяжелые инфекции	0,35	—	—	—	—	—
Пневмония	—	—	—	12,8	15,5	—
Сепсис	—	—	—	1,8	3,0	—

Таблица 8 Частота (%) приема противовоспалительных препаратов по данным международных перекрестных исследований QUEST-RA и COMORA, в сравнении с данными регистра ОРЕЛ

Препараты	QUEST-RA [80] (n=4363)	COMORA [79] (n=4586)	ОРЕЛ (n=3276)
<i>БПВП</i>			
МТ	83 [67; 92]	89 [79; 97]	58,6
Гидроксихлорохин	41 [15; 74]	—	4,34
Сульфасалазин	43 [6; 84]	—	14,8
Лефлуномид	21 [4; 42]	—	11,4
Другие БПВП*	—	—	3,7
<i>Другие противовоспалительные препараты</i>			
Преднизолон	23 [2; 53]	54 [9; 78]	49,4
НПВП	—	—	52
<i>ГИБП</i>			
Любые	23 [2; 53]	39 [3; 77]	28,6
РТМ	—	—	8,5
Этанерцепт	—	—	6,7
Адалимумаб	—	—	6,1
Инфликсимаб	—	—	5,8
Абатацепт	—	—	4,7
Цертолизумаб пэгол	—	—	1,2
Голиумаб	—	—	0,2

Примечание: * — соли золота, циклоспорин А, азатиоприн, циклофосфан, хлорамбуцил, D-пеницилламин.

валось лечение ГИБП, принимали МТ в адекватных дозах (>15 мг/нед) и менее 5% получали подкожный МТ [85]. Полагают, что именно оптимизация лечения МТ, в первую очередь — более широкое применение подкожного МТ, позволит существенно улучшить результаты лечения РА [82, 84, 86, 87] и снизить его стоимость за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП. Об этом, в частности, могут свидетельствовать данные регистра CORRONA, материалы которого продемонстрировали высокую частоту прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНО α и ГИБП с другими механизмами действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [88]. Нельзя исключить, что это может быть связано с неадекватным применением МТ: многие пациенты получают монотерапию ГИБП, что существенно снижает эффективность и «выживаемость» терапии. Судя по данным национальных регистров, именно прием МТ ассоциируется с развитием «безлекарственной» ремиссии (Leiden Early Arthritis Cohort) [35, 89], низкой активностью болезни и нарастанием числа пациентов в ремиссии в процессе проспективного наблюдения (регистр NOR-DMARD) [33, 90], уменьшением потребности в протезировании суставов [91]. Необходимо особо подчеркнуть, что анализ материалов длительного (25 лет) наблюдательного исследования показал, что лечение МТ пациентов с РА течение более 1 года ассоциируется с 70% снижением летальности [92]. В регистре VARA (Veterans Affairs Rheumatoid Arthritis) также отмечено снижение летальности (HR=0,63; 95% ДИ 0,42–0,96) у пациентов с РА, принимающих МТ [93]. Эти данные подчеркивают настоятельную необходимость применения МТ в течение мак-

симально возможного времени с целью улучшения жизненного прогноза у пациентов с РА. Таким образом, применение подкожной формы МТ может свидетельствовать об успешной имплементации Российских рекомендаций по лечению РА в клиническую практику.

Согласно материалам регистра ОРЕЛ, примерно половина пациентов с РА принимают ГК. Это соответствует данным клинических исследований и национальных регистров о том, что в различные периоды болезни ГК назначались 40–80% пациентов [79, 94–97]. Однако место ГК в лечении РА, в первую очередь в отношении влияния на отдаленный прогноз, требует дальнейшего изучения [98].

Следует обратить внимание на то, что частота применения ГИБП очень сильно варьирует в разных странах мира и напрямую зависит от финансирования системы здравоохранения [99–101]. По данным регистра ОРЕЛ, в России частота применения ГИБП занимает промежуточное положение между странами с низким и высоким уровнем финансирования здравоохранения и валового национального продукта. В то же время трудно исключить, что эта относительно благоприятная ситуация связана в первую очередь с тем, что в регистре ОРЕЛ участвуют крупные ревматологические центры, располагающие возможностью для лечения пациентов в рамках программы высокотехнологичной медицинской помощи, а в последнее время — за счет средств фонда ОМС.

Таким образом, первая часть проекта по созданию Российского регистра ОРЕЛ, связанная с адаптацией компьютерной технологии и первичным набором пациентов с РА, успешно завершается. В плане дальнейшего развития этого чрезвычайно важного проекта следует сконцентрировать внимание на следующих основных направлениях:

- Повышение качества заполнения документации регистра.
- Динамическое наблюдение за пациентами, получающими различные схемы терапии РА; имплементация рекомендаций Ассоциации ревматологов России по лечению больных РА в клиническую практику [14].
- Углубленное изучение коморбидности, в первую очередь заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, сахарного диабета и метаболического синдрома, инфекций и, особенно, депрессивных расстройств.
- Анализ НР, затрудняющих проведение терапии и ухудшающих прогноз РА.
- Активное использование модулей для самооценки пациентами своего состояния и качества жизни.
- Развитие междисциплинарной помощи для оптимизации наблюдения за пациентами в рамках регистра.
- Расширение задач регистра путем включения пациентов, страдающих псориатическим артритом.

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.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331].
- Gliklich RE, Dreyer NA, editors. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. AHRQ Publication No. 07EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. P. 36–8.
- Dreyer NA, Garner S. Registers for robust evidence. *JAMA*. 2009;302:790–1. doi: 10.1001/jama.2009.1092
- Сатыбалдыев АМ, Каратеев ДЕ. Международный опыт регистров больных ревматоидным артритом. Зарубежные регистры. Современная ревматология. 2014;8(1):83–4 [Satybalдыеv AM, Karateev DE. International practice of rheumatoid arthritis registries. Foreign registries. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(1):83–4 (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-83-84
- Curis JR, Jain A, Askling J, et al. A comparison of patients characteristics and outcome in selected European and U.S Rheumatoid Arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:2–14. doi: 10.1076/j.semarthritis.2010.03.003
- Radner H, Dixon W, Hyrich K, Askling J. Consistency and utility of data items across European rheumatoid arthritis clinical cohort and registers. *Arthritis Care Res*. 2015 Apr 17. doi: 10.1002/acr.22602 [Epub ahead of print].
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 549 [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. P. 549].
- Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280–309. doi: 10.1124/pr.114.009639
- Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:77–88. doi: 10.1038/nrrheum.2013.168
- Feldman M, Maini RN. Can we get closer to a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2015;67(9):2283–91. doi: 10.1002/art.39269
- 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
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Smolen JS, Breedvald FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 12. doi:10.1036/annrheumdis-2015-32075242014 [Epub ahead of print].
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
- 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]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148:124–34. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192
- Pincus T, Gibson KA, Castrejon I. Update of methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 2013;71(Suppl 1):S9–S19.
- Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1105–12. doi: 10.1136/ard.2008.099861
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:183–94 doi: 10.1038/nrrheum.2013.5
- De Witt EM, Brunner HI. The landscape of comparative effectiveness research in rheumatology 2014;1:57–62. doi: 10.1038/nrrheum.2013.140
- Arora A, Mahajan A, Spurdin D, et al. Long-term drug survival of TNF inhibitor therapy in RA patients: a systematic review of European National Registers. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:764518. doi: 10.1155/2013/764518
- Busquets N, Tomero E, Descalzo MA, et al, on behalf of the BIOBADASER 2.0 Study Group. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology*. 2011;50:1999–2004. doi:10.1093/rheumatology/ker281
- Tomsic M, Rotar Z. The frequency of tuberculosis chemoprophylaxis prior to TNF- α inhibitor treatment, and the incidence tuberculosis infection using a two-step screening algorithm for latent tuberculosis infection: data from the BioRx.si registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1909–11. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201913
- Dixon WE, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905–12. doi: 10.1002/art.22809
- Bal A, Ataman S, Bodur H, et al. Characteristics of patients

- with rheumatoid arthritis in Turkey: Results from the Turkish League Against Rheumatism Rheumatoid Arthritis Registry. *Arch Rheumatol*. 2015;30(0):i–viii. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2015.4224
28. Vermeer M, Hillechiene H, Kuper H, et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskel Disord*. 2013;14:350. doi: 10.1186/1471-2474-14-350
 29. Hertland ML. DANBIO – powerful research database and electronic patients record. *Rheumatology*. 2011;50:69–77. doi: 10.1093/rheumatology/keq309
 30. Canhao H, Faustino A, Martis F, Fonseca JE. Rheumatic disease Portuguese Register Board Coordination PSor. Rheuma.pt – the rheumatic disease Portuguese register. *Acta Reumatol Port*. 2011;36:45–56.
 31. Uitz E, Fransen J, Langenegger T, et al, for the members of the Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis. Clinical quality management in rheumatoid arthritis: putting theory into practice. *Rheumatology*. 2000;39:537–41. doi: 10.1093/rheumatology/39.5.537
 32. Stamm TA, Aletaha D, Pflugger S, et al. The use of databases for quality assessment rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(Suppl 47):82–5.
 33. Kvein TK, Heiberg LE, Kaufmann C, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(Suppl 39):S188–94.
 34. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum*. 2011;63:26–36. doi: 10.1002/art.27758
 35. Van Aken J, van Bilsen JH, Allart CF, et al. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;21(Suppl 31):S100–5.
 36. Balogh E, Madruga Dias J, Orr C, et al. Comparison of remission criterias in tumor necrosis factor inhibitor treated rheumatoid arthritis longitudinal cohort: patients global health is a confounder. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R221. doi: 10.1186/ar4421
 37. Neovius N, Simard JF, Sundström A, et al. for the ARTIS Study Group. Generalisability of clinical registers used for drug safety and comparative effectiveness research: coverage of the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(516–9). doi: 10.1136/ard.2010.130914
 38. Dostal C, Pavelka K, Zvarova J, et al. Some principles of the development of a clinical database/national register of selected inflammatory rheumatic disease in the Czech Republic. *Int J Med Inform*. 2006;75:216–23. doi: 10.1016/j.ijmed-inf.2005.07.043
 39. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1659–66. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205227
 40. Wijbrandts CA, van Leuven DU, Boom HD, et al. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitor factor levels after anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1316–21. doi: 10.1136/ard.2007.086728
 41. Virkki LM, Valleale H, Takakuda Y, et al. Outcome of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis – a study based on observational data from Finish Register of Biological Treatment (BOR-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011;30:1447–54. doi: 10.1007/s10067-011-1779-1
 42. Zink A, Listing J, Strangfeld A, et al. Dose adjustment in patients treated with infliximab in routine rheumatologic care in Germany. Results from the Biologics Register RABBIT. *Z Rheumatol*. 2006;65:441–6. doi: 10.1007/s00393-006-0033-8
 43. Lapadula G, Ferraccioli G, Ferry C, et al. GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology. *Reumatismo*. 2011;63:154–66. doi: 10.4081/reumatismo.2011.155
 44. Codreanu C, Mogosan C, Ionescu R, et al. Biologic therapy in rheumatoid arthritis: results from the Romanian registry of rheumatic diseases one year after initiation. *Farmacia*. 2014;62(6):1089–96.
 45. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis traditional factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1920–5. doi: 10.1136/ard2009.122226
 46. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с ревматическими болезнями. Приказ от 16 апреля 2010 г. [Ministerstvo zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii. Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s revmaticheskimi boleznyami. Prikaz ot 16 aprelya 2010 g. [The Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. On approval of the provision of medical care to patients with rheumatic diseases. Order from April 16, 2010]].
 47. Насонов ЕЛ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР). Научно-практическая ревматология. 2011;(1):16–20 [Nasonov EL, Lukina GV, Sigidin YaA. Combination therapy for rheumatoid arthritis with rituximab and leflunomide (preliminary results of the russian ARBITR registry). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(1):16–20 (In Russ.)].
 48. Chatzidionysiou KE, 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
 49. Chatzidionysiou KE, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in Rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:374–7. doi: 1136/annrheumdis-2011-200003
 50. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее. Современная ревматология. 2014;(1):84–6 [Karateev DE, Nasonov EL, Satybaldyev AM. All-russian registry of rheumatoid arthritis patients: present and future. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(1):84–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-84-86
 51. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Тюрина ЛН и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). Терапевтический архив. 2008;(5):8–13 [Karateev DE, Luchikhina EL, Tyurina LN, et al. Possibilities of early diagnosis of rheumatoid arthritis in clinical practice at the present stage (the results of observations of the Moscow cohort of patients with early arthritis in the framework of the RADIKAL). *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;(5):8–13 (In Russ.)].
 52. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25

- [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)].
53. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
 54. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Рябицева ОФ и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):639–45 [Pchelintseva AO, Panasyuk EYu, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):639–45 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639-45
 55. 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
 56. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81. doi: 10.1002/art.27584
 57. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;(1):5–16 [Karateev DE, Olyunin YuA. On the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(1):5–16 (In Russ.)].
 58. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
 59. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMr1004965
 60. Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insight from genetics and implications for new therapy. *Nat Med*. 2015;21:730. doi: 10.1038/nm.3897
 61. Schett G, Elewaut D, McInnes JB, et al. How cytokine network fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19:822–4. doi: 10.1038/nm.3260
 62. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив. 2012;(5):5–9 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;(5):5–9 (In Russ.)].
 63. Iannaccone CK, Lee YC, Cui J, et al. Using genetic and clinical data to understand response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy: data from the Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study. *Rheumatology*. 2011;50:40–6. doi: 10.1093/rheumatology/keq263
 64. Plant D, Thompson W, Lunt M, et al. The role of rheumatoid arthritis genetic susceptibility markers in the prediction of erosive disease in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Rheumatology*. 2011;50:78–84. doi:10.1093/rheumatology/keq032
 65. Available from: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm
 66. Cutolo M, Kitaz GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:479–88. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.004
 67. Radner H, Yoshida K, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions – enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:252–6. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212
 68. Radner H, Yoshida K, Hmamouchi I, et al. Treatment patterns of multimorbid patients with rheumatoid arthritis: results from an International cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2015;42:1099–104. doi: 10.3899/jrheumat.141534
 69. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidity are associated with poorer outcome in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52:1809–17. doi:10.1093/rheumatology/kes224
 70. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, et al. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology*. 2013;52:99–110. doi: 10.1093/rheumatology/kes262
 71. Crepaldi G, Scire CA, Carrara G, et al. Dissecting the impact of comorbidities on disease activity in rheumatoid arthritis: ancillary analysis from the COMORA Study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):643. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4388
 72. Gerhold K, Richter A, Schneider M, et al. Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology*. 2015. doi: 10.1093/rheumatology/kev194
 73. Richards J, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ*. 2015; 351:h3658. doi: 10.1136/bmj.h3658
 74. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian dermatology-rheumatology comorbidity initiative. *J Rheumatol*. 2015. doi: 10.3899/jrheumatol/141112
 75. Pereira IA, da Mota LMH, Cruz BA, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:474–95.
 76. Hyrich K, Symmons D, Watson K, et al. BSRBR Control Centre Consortium on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national register. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:895–8. doi: 10.1136/ard.2005.043158
 77. Briggs AM, March L, Lassere M, et al. Baseline comorbidities in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients receiving biological therapy: data from the Australian Rheumatology Association Database. *Intern J Rheumatol*. 2009; article ID861481
 78. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Dehlin M, et al. Comparison between comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis with or without biological therapy: a registered-based cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:(Suppl 2):247. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3184
 79. Dougados M, Soubrier M, Antunes A. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their moni-

- toring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
80. Sokka S, Kautiainen H, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1491–6. doi:10.1136/ard.2006.069252
 81. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):98–103 [Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):98–103 (In Russ.)].
 82. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014;36:427–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
 83. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549–51. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205228
 84. 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
 85. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res*. 2014 Nov;66(11):1604–11. doi:10.1002/acr.22383
 86. Alsaeedi S, Keystone EC. Oral or subcutaneous methotrexate for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Oct;10(10):578–9. doi:10.1038/nrreum.2014.129
 87. Muller RB, von Kempis J, Haile ER, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St.Gallen cohort. *Semin Arthr Rheum*. 2015. doi: 10.1016/j.semarthritis.2015.02.009
 88. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):71(P0064).
 89. Agenova S, Steenberg HW, van Nies JAB, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080
 90. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:381–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204020
 91. Moura CS, Abrahamowicz M, Beachamp M-E, et al. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:197. doi: 10.1186/s13075-015-0713-3
 92. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjustment association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:334–42. doi: 10.1002/art.37723
 93. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, et al. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology*. 2011;50:101–9. doi: 10.1093/rheumatology/keq232
 94. Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribe trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologist. *J Rheumatol*. 2002;29:255–60.
 95. Thiele K, Buttgeit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum*. 2005;53:740–7. doi: 10.1002/art.21467
 96. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1982–90. doi: 10.1093/rheumatology/ker017
 97. Andre V, Le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. *Joint Bone Spine*. 2011;78:478–83. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.001
 98. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):238–250 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
 99. Emery O, van Vollenhoven RN, Ostergaard M, et al. Guidelines for initiation of anti-tumor necrosis therapy in rheumatoid arthritis: similarities and differences across Europe. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:456–9. doi: 10.1136/ard.2008.100362
 100. Putric P, Ramino S, Kvein TK, et al., Working Group «Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe». *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):198–206. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202603
 101. Putric P, Ramino S, Kvein TK, et al., Working Group «Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe». Variations in criteria regulating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):2010–21. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203819

Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом

Алексеева О.Г., Новиков А.А., Северинова М.В., Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Глухова С.И., Волков А.В., Насонов Е.Л.

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: Александр Витальевич Волков;
sandyvkl@yahoo.com

Contact:
Aleksandr Volkov;
sandyvkl@yahoo.com

Поступила 06.07.15

Наличие «субклинического» воспаления, выявленного при ультразвуковом исследовании (УЗИ), способствует прогрессированию повреждения суставов у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Проведенные исследования неоднозначно оценивают связь клинических индексов активности с доплеровскими признаками синовита и концентрацией цитокинов в сыворотке крови пациентов с РА.

Материал и методы. Нами обследовано 38 больных с ранним РА, которые наблюдались в рамках программы РЕМАРКА. У всех больных терапия начиналась с подкожной формы метотрексата (МТ) с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед и оценкой достижения цели лечения — низкой активности болезни или ремиссии — каждые 3 мес, в зависимости от чего принималось решение о необходимости добавления к терапии генно-инженерных биологических препаратов. Клинические и стандартные лабораторные показатели с расчетом индексов активности (DAS28, CDAI, SDAI) анализировали непосредственно перед началом терапии, а затем через 12, 24 и 48 нед лечения. Концентрацию цитокинов в крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP до начала терапии, а затем через 12 и 24 нед лечения. УЗИ 8 суставных зон кистей и стоп было предпринято до начала терапии, а затем через 12, 24 и 48 нед лечения. Гипертрофия синовии в режиме «серой» шкалы, а также показатели энергетического доплеровского исследования (ЭД) оценивали в каждой суставной зоне (от 0 до 3 баллов).

Результаты и обсуждение. На фоне лекарственной терапии у всех пациентов было выявлено улучшение со снижением индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI; $p < 0,001$), а также показателей ЭД ($p < 0,05$). Через 12 мес терапии ультразвуковые признаки ремиссии выявлены у 4 (21%) больных с клинической ремиссией, что составило 11% от всех пациентов, включенных в исследование. В группе с активным воспалением, сохраняющимся через 48 нед терапии, базальная концентрация интерлейкина 6 (ИЛ6) была достоверно выше, чем в группе без признаков воспаления ($p = 0,025$). Отмечена тенденция к повышению базального уровня фактора некроза опухоли α (ФНО α) в группе пациентов с персистирующим воспалением ($p = 0,06$), однако через 24 нед концентрация ФНО α в группе с сохраняющимся синовитом была достоверно выше, чем у пациентов без него ($p = 0,045$). Как прогностический фактор исходный уровень ИЛ6 показал удовлетворительные чувствительность (71%) и специфичность (67%) для точки разделения, соответствующей 46,02 пг/мл ($p < 0,025$). Достижение уровня ФНО α 51,79 пг/мл через 6 мес ассоциировалось с отсутствием активного воспаления по данным ЭД с 64% чувствительностью и 62,5% специфичностью ($p < 0,046$). Предсказательное значение DAS28 через 24 нед (3,26), было ниже, чем у ИЛ6. Таким образом, УЗИ суставов кистей и стоп в режиме ЭД является чувствительным и специфичным методом оценки активности РА. Связь базального уровня ИЛ6 (и в меньшей степени ФНО α) с ультразвуковой динамикой через 48 нед терапии позволяет предполагать, что УЗИ в режиме ЭД позволяет дать более точную характеристику активности воспаления, чем клинические индексы активности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ультразвуковое исследование суставов; метотрексат; «провоспалительные» цитокины; интерлейкин 6; фактор некроза опухоли α .

Для ссылки: Алексеева О.Г., Новиков А.А., Северинова М.В. и др. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):485–92.

THE TIME COURSE OF CHANGES IN BIOMARKER LEVELS AND THE ULTRASONIC SIGNS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Alekseeva O.G., Novikov A.A., Severinova M.V., Avdeeva A.S., Aleksandrova E.N., Luchikhina E.L., Karateev D.E., Glukhova S.I., Volkov A.V., Nasonov E.L.

Subclinical inflammation detected by ultrasonography (USG) promotes the progression of joint injury in patients with rheumatoid arthritis (RA). Performed studies ambiguously assess the association of disease activity indices with the Doppler ultrasonic signs of synovitis and the serum concentration of cytokines in patients with RA.

Subjects and methods. Thirty-eight patients with early RA, who were followed up within the framework of the REMARCA program, were examined. All the patients' therapy was started with subcutaneous methotrexate (MTX) with its rapid dose escalation up to 20–30 mg/week and assessment of the achievement of the treatment goal (low disease activity or remission) every 3 months according to the reason why a decision had been made to add biological agents to the therapy. Clinical and standard laboratory parameters with calculated disease activity indices (DAS28, CDAI, SDAI) were analyzed immediately before and 12, 24, and 48 weeks after treatment. Blood cytokine concentrations were determined by the xMAP multiplex technology before and then 12 and 24 weeks after therapy. USG of 8 joint areas of the hands and feet was undertaken prior to and then 12, 24, and 48 weeks following treatment. Gray-scale synovial hypertrophy and synovial power Doppler (PD) signals were rated for each joint area (0 to 3 scores).

Results and discussion. During the drug therapy, all the patients showed improvement with a reduction in activity indices (DAS28, SDAI, CDAI; $p < 0.001$) and PD signals ($p < 0.05$). After 12 months of therapy, the ultrasonic signs of remission were found in 4 (21%) patients with clinical remission, amounting to 11% of all the patients included in

the study. In a group of patients with active inflammation persisting after 48 weeks of therapy, the basal concentration of interleukin-6 (IL-6) was significantly higher than that in a group without signs of inflammation ($p = 0.025$). There was a trend for higher tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in the persistent inflammation group ($p = 0.06$); however, following 24 weeks, the concentration of TNF- α in the patients with persistent synovitis was significantly higher than in those without the latter ($p = 0.045$). The baseline level of IL-6 as a prognostic factor showed satisfactory sensitivity (71%) and specificity (67%) for a cut-off value of 46.02 pg/ml ($p < 0.025$). The TNF- α level of ≤ 51.79 pg/mg achieved after 6 months was associated with the absence of active inflammation, as evidenced by PD with 64% sensitivity and 62.5% specificity ($p < 0.046$). The predictive value of DAS28 following 24 weeks (3.26) was lower than that of IL-6. Thus, PD USG of hand and foot joints is a sensitive and specific method to assess RA activity. The association of the basal level of IL-6 (and TNF- α to a lesser extent) with ultrasonic changes after 48 weeks of therapy may suggest that PD USG can more accurately characterize inflammation activity than can the disease activity indices.

Key words: rheumatoid arthritis; joint ultrasonography; methotrexate; proinflammatory cytokines; interleukin-6; tumor necrosis factor- α .

For reference: Alekseeva OG, Novikov AA, Severinova MV, et al. The time course of changes in biomarker levels and the ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):485–92.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-485-492>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1]. Ведущую роль в развитии синовиального воспаления и деструкции суставов при РА играют CD4+ Т-хелперы (Th-клетки), которые вызывают активацию В-лимфоцитов и макрофагов и усиливают продукцию цитокинов. При этом происходит поляризация иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием синтеза «провоспалительных» цитокинов [интерферон γ (ИФН γ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ12, ИЛ7, ИЛ15 ИЛ17, ИЛ18] над «противовоспалительными» [ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10, ИЛ13, трансформирующий фактор роста β (ТФР β)] [2].

Как известно, активность воспаления при РА определяется при помощи трех основных индексов (DAS28, SDAI, CDAI), основанных на подсчете припухших и болезненных суставов, общей оценки здоровья, в сочетании с острофазовыми показателями воспаления — СОЭ и/или уровнем С-реактивного белка (СРБ) [3]. Однако воспроизводимость этих клинических методов в реальной клинической практике недостаточно высока [4]. В то же время еще в ранних исследованиях было показано, что ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов с применением энергетического доплера (ЭД) позволяет достоверно отличать «активный» синовит (гиперваскуляризация синовиальной оболочки) от «неактивной» пролиферации синовиоцитов [5]. Установлена тесная связь между интенсивностью ЭД-сигнала и выраженностью васкуляризации, выявляемой при морфологическом исследовании синовиальной оболочки у пациентов с РА [6], включая ранний РА [7]. Это свидетельствует о возможности использования УЗИ для оценки выраженности воспаления и эффективности проводимой терапии [8–10], в том числе в рамках современной стратегии лечения РА — «Лечение до достижения цели» [11, 12]. Действительно, имеются данные о том, что УЗИ не уступает другим чувствительным методам визуализации (магнитно-резонансной томографии — МРТ и компьютерной томографии — КТ) в отношении выявления эрозий на самой ранней стадии РА [13–15]. Использование как «серой шкалы» (СШ), так и ЭД при УЗИ увеличивает возможность обнаружения синовита у пациентов с РА. Полагают, что выраженность синовита по СШ лучше коррелирует с длительностью заболевания и отражает наличие предшествующего воспаления и фиброзных изменений, в то время как сигнал ЭД позволяет выявить текущее воспаление синовиальной оболочки [16]. Установлено, что у пациентов с РА УЗИ — более «чувствительный» метод для выявления субклинического воспаления, чем клиническое исследование

суставов, а для выявления костных эрозий — чем стандартное рентгенологическое исследование [16, 17]. Не менее важная проблема — корректная оценка состояния ремиссии, которая, согласно концепции «Лечение до достижения цели», является основной задачей лечения РА [11]. В настоящее время разработаны «жесткие» критерии ремиссии Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) [18], хотя в реальной клинической практике по-прежнему используются критерии, основанные на оценке индекса DAS28 [19]. При сопоставлении частоты «клинической» ремиссии и УЗИ установлено, что у значительного числа пациентов, находящихся в клинической ремиссии, имеются ультразвуковые признаки синовита [20–25]. Более того, данные УЗИ позволяют лучше предсказать прогрессирование деструкции суставов и развитие обострения, чем клинико-лабораторные индексы [22–27].

Несмотря на существование большого числа исследований, касающихся анализа цитокинов и других «провоспалительных» и «ангиогенных» биомаркеров для оценки особенностей течения РА [28], имеются лишь единичные работы, выполненные на небольшом клиническом материале, посвященные изучению их связи с выявляемым на УЗИ синовитом [29–34]. Это и обусловило проведение нашего исследования, в которое были включены пациенты с ранним РА, получавшие терапию в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели».

Материал и методы

В исследование включены больные с ранним РА, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА — РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаТа и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите) [35] (табл. 1). Детальный план исследования представлен в наших предыдущих публикациях [35, 36]. Обследовано 38 больных ранним РА (из них 29 женщин), средний возраст которых составил 53,5 [46; 59,5] года, длительность заболевания — 7,0 [4,0; 11,5] мес. Активность заболевания по DAS28 = 5,8 [4,9; 6,4]; из них серопозитивных по РФ было 90%, АЦЦП+ — 95%. Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма метотрексата (МТ) — методжект (MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг/нед. Через 3 мес у пациентов с сохраняющейся активностью РА к терапии МТ присоединяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в большинстве случаев — моноклональные антитела к ФНО α , реже — блокатор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт. Клинические и лабора-

торные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), а затем через 12, 24 и 48 нед лечения. Иммунологические исследования проводились перед началом терапии, а затем через 12 и 24 нед от начала терапии.

УЗИ кистей и стоп 7 суставных зон (запястья, II, III пястно-фаланговых, II, III проксимальных межфаланговых, II–V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводили на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультиточечного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой ЭД, параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон – 20–40 дБ). Ультразвуковыми признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным СШ (В-режим) и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [37, 38]. В режиме ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки гиперваскулярных потоков синовии, которая также выражалась в баллах от 0 до 3. В данной работе анализировались только признаки активного воспаления (ЭД). УЗИ проводилось всем пациентам перед началом лечения, а также на 12, 24, 48-й неделях от начала терапии.

Концентрацию в сыворотке крови 27 цитокинов: ИЛ1 β , ИЛ1 α , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, зотаксина, фактора роста фибробластов (ФРФ2), ИФН γ , интерферон-индуцируемого белка (ИБ10), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), макрофагального белка воспаления 1 α (МБВ1 α) и 1 β (МБВ1 β), ТФР-ВВ, ФНО α , сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) – определяли с помощью мультиточечной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (BIORAD, США) [36, 39].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. С целью оценки чувствительности и специфичности использовали ROC-анализ. При построении характеристических кривых являлись точки разделения, рассчитывались площадь под кривой и уровень значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1 Общая характеристика пациентов с РА (n=38), Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	55 [48; 62]
Длительность заболевания, мес	8,0 [5,0; 11]
ЧПС, n	9 [5; 13]
ЧБС, n	10,5 [6; 17]
DAS28	5,91 [4,76; 6,41]
SDAI	37,65 [20,75; 42,9]
CDAI	32,05 [17; 41,9]
СОЭ, мм/ч	28 [17; 44]
СРБ, мг/л	27,9 [6,7; 48,5]
РФ +, n (%)	38 (90)
АЦЦП +, n (%)	37 (95)

Примечание. ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов.

Результаты

На фоне терапии отмечалось клиническое улучшение у всех пациентов со снижением показателей активности DAS28, SDAI, CDAI ($p < 0,001$ во всех случаях; табл. 2). Через 48 нед терапии у 18 больных отмечалась клиническая ремиссия (47%) по индексу DAS28. По результатам УЗИ 66% пациентов на момент включения в исследование имели активный синовит по данным ЭД, а при сканировании в режиме СШ признаки синовита выявлены у всех пациентов. На фоне лечения, по данным СШ и ЭД, выраженность синовита также достоверно снижалась (см. табл. 2). Однако через 48 нед терапии признаки «ультразвуковой ремиссии» имели место только у 4 (22%) больных с клинической ремиссией (DAS28 $< 2,6$), т. е. у 10% от всех включенных в исследование пациентов. При этом признаки активного синовита по данным ЭД сохранялись у 14 пациентов.

До начала терапии у пациентов с РА отмечался более высокий уровень «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ12, ФНО α), хемокинов (ИБ10, МБВ1 β , ИЛ8) и факторов роста (ИЛ7, ТФР-ВВ) по сравнению со здоровыми донорами (табл. 3). Через 12 нед отмечено достоверное снижение концентрации «провоспалительных» цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α) и хемокинов (МБВ1 α), а также других биомаркеров – ИЛ1 α , ИЛ2, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ17, ФРФ2, ИФН γ , ИБ10. К 24-й неделе терапии наблюдалось достоверное снижение уровней ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ФНО α , а также ИБ10, ТФР β , ВЭФР (см. табл. 3). Таким образом, в целом на фоне эффективной терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели» наблюдается односторон-

Таблица 2 Динамика клинических и ультразвуковых параметров у пациентов с РА на фоне терапии

Параметр	До начала терапии	12 нед	24 нед	36 нед	48 нед
DAS28	5,91 [4,76; 6,41]	4,35 [3,55; 5,21]	3,2 [2,68; 4,03]	2,9 [2,15; 3,8]	2,6* [1,7; 4,2]
SDAI	37,65 [20,75; 42,9]	17,59 [10,3; 25,96]	7,92 [4,7; 15,01]	6,5 [2,5; 10,91]	4,53* [1,75; 13,1]
CDAI	32,05 [17; 41,9]	16,15 [10; 25,5]	7,05 [4,5; 14,6]	5,8 [2; 10]	4,1* [1,5; 13]
СОЭ, мм/ч	28 [17; 44]	16,5 [11; 24]	17 [9; 30]	22 [10; 30]	14* [8; 32]
СРБ, мг/л	27,9 [6,7; 48,5]	6,1 [2,6; 13]	2,1 [1,1; 6,1]	2,8 [1; 10]	3,15* [1,55; 11,4]
СШ, балл	6 [3,0; 8,0]	6 [4; 8]	4 [2,0; 5,5]	3 [2,0; 7,0]	4* [2,0; 6,0]
ЭД, балл	2 [0,0; 6,0]	2 [0,0; 4,0]	1 [0,0; 2,0]	0 [0,0; 1,0]	0* [0,0; 1,0]

Примечание. * – достоверные различия с исходным уровнем ($p < 0,001$).

Таблица 3 Динамика концентрации (пг/мл) биомаркеров у пациентов с РА на фоне терапии

Биомаркер	Контроль (n=30)	До начала терапии	12 нед	24 нед
ИЛ1β	4,07 [2,61; 5,0]	3,06 [2,34; 5,22]	2,36 [1,7; 4,64]**	2,66 [1,75; 5,29]
ИЛ1Ra	150,64 [111,19; 253,8]	245,08 [106,97; 581,35]	210,27 [80,57; 492,32]**	224,94 [87,86; 462,2]**
ИЛ2	10,77 [5,53; 13,8]	11,86 [4,4; 24,5]	6,62 [0,01; 18,39]**	11,16 [2,6; 20,11]
ИЛ4	3,31 [0,21; 6,0]	2,93 [2,45; 5,27]	2,67 [1,87; 3,58]	4,19 [2,89; 6,44]**
ИЛ5	2,92 [0,2; 5,2]	6,98 [4,39; 15,15]	4,5 [2,89; 8,22]**	5,83 [1,81; 14,05]
ИЛ6	7,78 [4,5; 13,1]	45,35 [23,46; 92,61]*	23,2 [8,09; 53,64]**	20,7 [8,02; 37,46]**
ИЛ7	8,15 [0,5; 21,5]	44,16 [29,74; 64]*	34,23 [22,19; 65,87]	45,94 [27,16; 74,86]
ИЛ8	12,47 [4,76; 9,0]	30,58 [24,66; 44,28]*	23,39 [19,48; 31,38]	33,41 [25,35; 52,79]
ИЛ9	34,17 [26,3; 42,3]	25,79 [17,91; 46,54]	18,33 [13,17; 25,3]**	16,17 [11,86; 20,1]**
ИЛ10	13,22 [5,83; 34,5]	12,91 [5,83; 30,26]	8,68 [0,01; 24,98]	965,61 [594,98; 1372,07]**
ИЛ12	5,78 [2,24; 9,9]	44,54 [24,82; 88,68]*	31,68 [15,08; 82,05]	28,8 [11,88; 55,24]**
ИЛ13	16,69 [9,9; 22,4]	5,5 [3,01; 14,99]	1,91 [0,01; 2,73]	5,75 [4,16; 7,86]
ИЛ15	6,7 [3,92; 17,4]	0,66 [0,01; 3,31]	0,115 [0,01; 2,73]	0,18 [0,01; 0,99]**
ИЛ17	22,87 [5,23; 90,3]	12,23 [7,29; 24,21]	5,93 [0,01; 15,21]**	4,68 [0,6; 20,37]**
Эотаксин	102,41 [19,39; 585,7]	278,64 [179,96; 418,78]	275,57 [215,86; 424,54]	247,49 [177,71; 456,74]
ФРФ2	27,25 [19,32; 44,3]	22,06 [18,81; 29,86]	15,46 [12,18; 26,3]**	18,64 [13,58; 34,01]
ИФНγ	285,4 [112,2; 1038,0]	154,3 [93,5; 333,7]	107,7 [67,9; 311,8]**	4693,2 [3344,2; 6120,8]**
ИБ10	717,8 [188,68; 17 831,0]	5028,5 [3123,44; 9103,14]*	2425,3 [1322,2; 4429,8]**	1542,8 [1120,6; 3005,1]**
МХБ1	48,59 [22,26; 6169,5]	40,67 [20,03; 87,5]	39,65 [31,36; 66,69]	19,79 [11,87; 35,77]
МБВ1α	10,82 [8,84; 18,1]	9,76 [8,99; 12,33]	8,58 [7,06; 11,5]**	10,61 [8,41; 13,42]
МБВ1β	66,05 [49,36; 99,5]	140,11 [114,45; 173,13]*	125,9 [112,84; 185,79]	112,3 [72,1; 183,77]
ТФР-BB	26 024,51 [5854,76; 56 472,8]	5769,78 [3606,12; 8994,55]*	6011,49 [3683,54; 7823,78]	4352,8 [2602,51; 5381,5]**
ФНОα	39,0 [17,2; 65,0]	51,95 [35,45; 126,7]*	34,37 [22,32; 96,23]**	48,0 [28,12; 81,07]**
ВЭФР	205,6 [64,0; 313,0]	124,21 [64,72; 210,41]	86,29 [44,76; 180,2]	61,13 [36,97; 139,06]**

Примечание. * – достоверные различия со здоровыми донорами ($p < 0,05$); ** – достоверные различия с исходным уровнем ($p < 0,05$).

ленная положительная динамика клинической активности, сывороточных биомаркеров воспаления и ультразвуковых проявлений синовита.

Для оценки возможности прогнозирования эффективности терапии на основе оценки исходных клинико-лабораторных данных пациенты были разделены на две группы: с наличием и отсутствием активного воспаления по данным ЭД (табл. 4). Исходно пациенты не различались по клиническим индексам активности и нарушению лабораторных показателей. Через 48 нед в сравниваемых группах не отмечено различий в уровнях индексов активности, а также стандартных лабораторных признаков воспаления. Имелась лишь тенденция к более низкому уровню СРБ, как исходному, так и на 12-й и 48-й неделях терапии, в группе пациентов без персистенции воспаления. При проведении анализа концентрации биомаркеров до начала лечения и через 12 и 24 нед терапии достоверные различия выявлены только для двух «провоспалительных» цитокинов – ИЛ6 и ФНОα. Установлено, что в группе пациентов со стойким воспалением по данным ЭД базальная концентрация ИЛ6 была достоверно выше, чем в группе пациентов без признаков воспаления ($p=0,025$). Базальный уровень ФНОα также был выше в группе пациентов с ЭД-синовитом ($p=0,06$). Однако через 24 нед терапии уровень ФНОα в группе с сохраняющимся ЭД-синовитом был достоверно выше, чем без него: 67,56 [34,3; 125,47] пг/мл в сравнении с 38,8 [21,9; 67,23] пг/мл ($p=0,045$).

Поскольку были обнаружены достоверные различия между исследуемыми группами по ультразвуковым при-

знакам активности по исходному уровню ИЛ6, ФНОα, а также уровням ФНОα, DAS28 через 48 нед терапии, для изучения связи этих показателей с ультразвуковыми признаками синовита в динамике были построены характеристические кривые (табл. 5). Как видно из таблицы, базальный уровень ИЛ6 имел удовлетворительные чувствительность (71%) и специфичность (67%) для точки разделения, соответствующей 46,02 пг/мл [площадь под кривой 0,72; $p<0,025$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,89]. Базальный уровень ФНОα (64,71 пг/мл) показал более низкие чувствительность (64,3%) и специфичность (70,8%) (площадь под кривой 0,685; $p<0,061$; 95% ДИ 0,514–0,855). Обращает на себя внимание, что достижение к 24-й неделе терапии уровня DAS28=3,26 связано с отсутствием активного синовита по данным УЗИ (чувствительность 64,3%, специфичность 62,5%).

Необходимо отметить, что динамика УЗИ по данным ЭД не зависела от характера терапии. В группе пациентов, находящихся на монотерапии подкожным МТ, число пациентов с персистирующим воспалением не отличалось от группы получающих комбинированную терапию подкожным МТ и ГИБП. При этом из 4 пациентов с подтвержденной на УЗИ ремиссией к 48-й неделе лечения трое были на монотерапии подкожным МТ.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о связи между активным синовитом, выявленным при УЗИ с ЭД, и лабораторными биомаркерами воспаления, такими как ИЛ6 и ФНОα, играющими фундаментальную роль в им-

Таблица 4 Концентрация цитокинов (пг/мл) и активность заболевания в зависимости от наличия синовита по данным УЗИ через 48 нед терапии у пациентов с РА

Цитокины	До начала терапии		12 нед		24 нед		48 нед	
	группа 1 (+), n=14	группа 2 (-), n=24	группа 1 (+), n=14	группа 2 (-), n=24	группа 1 (+), n=14	группа 2 (-), n=24	группа 1 (+), n=14	группа 2 (-), n=24
ИЛ1 β	3,94 [2,34; 9,01]	2,93 [2,31; 4,28]	2,25 [1,54; 4,81]	2,59 [1,85; 4,59]	3,19 [1,9; 6,66]	2,67 [1,58; 4,13]		
ИЛ1Ra	334 [106; 797]	224 [108; 430]	175,43 [75,46; 502,35]	224,89 [86,3; 456,59]	281,66 [105,6; 462,2]	188,82 [80,78; 349,31]		
ИЛ2	16,38 [5,3; 31,18]	9,51 [3,63; 21,32]	4,15 [0,01; 26,9]	9,22 [0,01; 17,97]	13,85 [2,6; 27,85]	10,69 [2,75; 19,53]		
ИЛ4	3,56 [2,45; 5,27]	2,93 [2,42; 4,92]	2,17 [1,74; 3,7]	2,76 [2; 3,52]	4,66 [2,89; 5,75]	3,89 [2,78; 6,53]		
ИЛ5	8,11 [5,35; 18,38]	6,41 [3,65; 9,82]	3,28 [2,63; 12,66]	4,88 [3,28; 8]	9,89 [1,81; 21,17]	5,37 [1,81; 11,95]		
ИЛ6	75,19 [37,93; 101,74]	38,73 [19,17; 59,57]*	24,16 [9,57; 76,13]	23,2 [7,73; 24,81]	31,32 [8,2; 60,3]	17,96 [6,24; 33,76]		
ИЛ7	46,12 [37,05; 123,74]	35,44 [28,92; 60,25]	26,83 [19,61; 116,18]	35,04 [24,74; 60,61]	52,24 [28,37; 100,45]	44,05 [24,03; 68,73]		
ИЛ8	34,3 [27,99; 45,33]	27,99 [23,02; 39,1]	23,39 [18,54; 30,38]	23,79 [20,24; 34,83]	33,93 [29,02; 40,8]	33,16 [21,76; 53,29]		
ИЛ9	34,86 [23,01; 52,27]	21,73 [16,13; 43,2]	16,1 [11,03; 23,83]	20,86 [14,69; 25,47]	16,09 [12,86; 24,44]	16,47 [9,05; 19,21]		
ИЛ10	19,66 [10,55; 25,6]	10,43 [3,78; 33,46]	8,81 [0,01; 58,96]	7,32 [0,01; 19,77]	1071,32 [748,55; 1372,07]	895,36 [568,15; 1356,2]		
ИЛ12	50,29 [33,1; 74,18]	35,47 [21,77; 96,04]	31,82 [7,39; 45,33]	31,68 [18,35; 90,92]	33,55 [11,88; 56,85]	25,65 [11,26; 49,96]		
ИЛ13	8,09 [4,53; 12,7]	4,74 [0,77; 15,35]	0,75 [0,01; 3,36]	1,91 [0,01; 8,68]	6,39 [4,92; 9,27]	5,6 [4,06; 7,45]		
ИЛ15	2,27 [0,29; 3,31]	0,49 [0,01; 3,6]	0,01 [0,01; 2,73]	0,54 [0,01; 2,8]	0,16 [0,01; 0,71]	0,2 [0,01; 1,11]		
ИЛ17	10,99 [6,55; 25,97]	12,73 [7,9; 20,59]	0,49 [0,01; 12,48]	8,03 [0,01; 17,46]	4,8 [1,25; 19,23]	4,69 [0,49; 21,74]		
Эотаксин	294 [181; 448]	270 [171; 398]	309 [189; 556]	275 [219; 404]	319 [211; 548]	230 [166; 372]		
ФРФ2	22,22 [16,43; 36,08]	22,07 [18,89; 25,47]	14,08 [10,49; 23,59]	16,43 [13,35; 27,57]	19,11 [14,18; 34,35]	18,36 [13,48; 30,71]		
ИФН γ	182 [95; 358]	132 [88; 271]	89 [66; 423]	112 [69; 174]	5221 [3711; 7415]	4626 [3286; 6099]		
ИЛ10	5754 [3536; 10 004]	5028 [2554; 8432]	2307 [2072; 4852]	2504 [1248; 4310]	1866 [1332; 3307]	1483 [1036; 2708]		
МХБ1	65,19 [20,71; 93,85]	33,48 [18,24; 82,76]	42,82 [35,6; 112,47]	36,63 [25,49; 60,83]	22,72 [14,96; 33,1]	17,47 [11,47; 38,3]		
МБВ1 α	10,24 [9,37; 13,4]	9,66 [8,88; 12,26]	8,4 [7,7; 9,8]	8,92 [6,82; 11,71]	11,95 [10,06; 15,83]	9,42 [7,61; 12,73]		
МБВ1 β	138 [116; 187]	145 [111; 170]	124 [120; 132]	151 [94; 197]	116 [84; 144]	109 [70; 191]		
ТФР-BB	6862 [3442; 9683]	5430 [3825; 8513]	6480 [3446; 9752]	5826 [3691; 7404]	3902 [2497; 5179]	4515 [2628; 5425]		
ФНО α	72,1 [49,8; 141,2]	42,7 [33,3; 85,7]**	31,1 [21,92; 154,2]	35,09 [24,53; 86,45]	67,57 [34,28; 125,47]	38,87 [21,92; 67,24]*		
ВЭФР	148 [70; 249]	92 [52; 193]	85,1 [50,49; 180,2]	86,63 [42,67; 165,33]	60,84 [47,92; 106,6]	67,07 [29,77; 187,66]		
DAS28	6,07 [5,32; 6,41]	5,58 [4,5; 6,34]	4,43 [3,39; 4,86]	4,06 [3,55; 5,36]	3,72 [2,85; 5,1]	3,13 [2,37; 3,44]*	2,95 [2,4; 4,5]	2,05 [1,65; 4,15]
SDAI	38,65 [33,9; 47,7]	32,47 [16,97; 42,17]	18,61 [10,3; 27,00]	16,29 [9,17; 25,2]	13,7 [6; 19,5]	6,93 [4,3; 11,82]*	6,36 [4,03; 13,1]	2,31 [1,57; 13,1]
CDAI	33,35 [24,5; 42,1]	27,5 [16,35; 38,75]	17,1 [10,00; 26,00]	16,05 [9,00; 24,85]	13,50 [5; 18]	6,50 [3,75; 10,65]*	5,7 [4; 13]	2 [1,1; 10,3]
СОЭ, мм/ч	26,5 [21; 44,5]	30 [10; 44]	15,5 [13; 18,5]	18 [8,5; 27]	18 [8; 50]	17 [10; 26]	17,5 [8; 38,5]	14 [9; 30]
СРБ, мг/л	42,25 [12,8; 67,9]	25,6 [5,3; 41,4]	10,6 [4,6; 19,4]	4,05 [1,35; 9,8]	4,65 [1,4; 14,1]	1,75 [0,95; 3,7]	5,15 [2,36; 24,2]	2,35 [0,95; 9,5]

Примечание. * – достоверные различия $p < 0,05$; ** – $p = 0,06$; (+) – синовит есть, (-) – синовита нет.

Таблица 5 Параметры характеристических кривых концентрации сывороточных биомаркеров и индекса DAS28 в зависимости от наличия активного синовита по данным УЗИ через 48 нед терапии у пациентов с РА

Показатель, срок	Площадь под кривой	p	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИЛ6 0 нед	0,720	0,025	0,555–0,886	46,02	71,4	66
ФНО α 0 нед	0,685	0,061	0,514–0,855	64,71	64,3	70,8
ФНО α 6 мес	0,696	0,046	0,521–0,872	51,79	64	62,5
DAS28 6 мес	0,699	0,043	0,514–0,884	3,26	64,3	62,5

мунопатогенезе РА [40]. Ранее только в одном исследовании [31] у пациентов с РА (n=55), находившихся в клинической ремиссии, отмечена корреляция между активностью синовита по данным ЭД, значениями DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI и увеличением уровней «ангиогенных» биомаркеров — ангиопоэтина 2, СЭФР-D, плацентарного фактора роста, хемокина CXCL12, матриксной металлопептидазы 2 и основного фактора роста фибробластов. Однако ассоциации между подтвержденным на УЗИ синовитом и концентрацией «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ18, ИЛ20, ИЛ23, ИЛ33) не отмечено. Это не совпадает с полученными данными, свидетельствующими о корреляции между концентрацией ИЛ6 и ФНО α и синовитом по данным ЭД.

В нашем исследовании впервые была обнаружена связь базального уровня ИЛ6 и ФНО α с отсроченными ультразвуковыми признаками активного воспаления по данным ЭД. Важность полученных данных обусловлена отсутствием достоверной корреляции между значениями клинических индексов активности (DAS28, CDAI, SDAI) и ЭД-признаками активного синовита до назначения терапии, что совпадает с данными других исследований [16, 41, 42]. Обращает на себя внимание тот факт, что при наличии «клинической» ремиссии на фоне лечения через 48 нед почти у половины пациентов подтвержденная с помощью ЭД ремиссия была зарегистрирована лишь у 4 из них. Не было обнаружено связи между УЗ-динамикой синовита и характером терапии (монотерапия подкожным МТ или комбинированная терапия подкожным МТ и ГИБП). Это совпадает с данными других авторов, которые не отметили различий в динамике ультразвуковой картины синовита у пациентов, получавших ингибиторы ФНО α или монотерапию МТ [43, 44]. Это имеет принципиальное значение, поскольку персистенция «субклинического» воспаления у больных РА, находящихся в «клинической» ремиссии (или имеющих низкую активность заболевания), ведет к нарастанию деструктивных изменений в суставах и функциональной недостаточности [10, 45] и ассоциируется с обострением заболевания после отмены терапии [46]. Таким образом, обнаружение связи ультразвуковых признаков активного синовита и концентрации патогенетически значимых «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6 и ФНО α) подтверждает важную роль УЗИ для оценки выраженности воспаления суставов при РА и правомочность термина «активный синовит по данным ЭД». В связи с этим особый интерес представляют данные A. Baillet и соавт. [30], которые в большой группе пациентов с ранним РА, вошедших в исследование ESPOIR (Etude et Suive des POLyarthrites Indifferentes Recentes), изучали связь между базальной концентрацией ИЛ6, воспалением синовиальной оболочки по данным УЗИ (n=126) и прогрессированием деструкции суставов по данным рентгенологического исследования в течение 3 лет наблюдения. Была выявлена положительная корреляция между базальным уровнем ИЛ6, ЧПС и ультразвуковыми признаками воспаления суставов: синовитом по данным ЭД и СШ и выявлением эрозий. Интересно, что концентрация СРБ коррелировала только с ЧПС (p<0,001). Эти данные позволили сделать вывод, что базальный уровень ИЛ6 является биомаркером синовита по данным УЗИ. Сходные результаты о прогностической роли базального уровня ИЛ6 были получены K. Shimamoto и соавт. [47], по данным которых низкий базальный уровень ИЛ6 являлся «предиктором» клинического эффекта (DAS28 <3,2) у пациентов, получавших лечение гуманизированными моноклональными антителами к ИЛ6-рецептору — тоцилизумабом. Выявлен другой перспективный биомаркер определяемого по УЗИ синовита — хемокин CXCL13, концентрация которого коррелирует с базальной клинической активностью РА и наличием воспаления на фоне терапии, независимо от исходной активности синовита по данным УЗИ, динамики клинической активности, концентрации острофазовых белков и аутоантител [32]. Представляет также интерес тот факт, что данные ЭД и СШ хорошо коррелируют с экспрессией генов широкого спектра «провоспалительных» медиаторов (ФНО α , ИЛ1 β , СЭФР и в меньшей степени ИЛ6) в синовиальной ткани пациентов с РА, полученной с помощью биопсии [7].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень «провоспалительных» цитокинов при РА, в первую очередь ИЛ6 и ФНО α , коррелирует с воспалением по данным ЭД-УЗИ, а повышение базального уровня ИЛ6 и, в меньшей степени, ФНО α ассоциируется с сохраняющимися (персистирующими) ультразвуковыми признаками воспаления на фоне терапии, несмотря на достижение ремиссии по данным клинических индексов. Это подтверждает предположение о важном значении УЗИ в сочетании с определением сывороточных иммунных биомаркеров для оценки эффективности терапии РА [48]. Однако значение «резидуального» выявляемого на УЗИ синовита [49] в отношении прогноза и выбора терапевтической тактики в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» требует дальнейшего изучения.

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.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331].
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214–24. doi: 10.1002/art.11407
- Hensor EM, Emery P, Bingham SJ, et al. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced. *Rheumatology*. 2010;49:1521–9. doi: 10.1093/rheumatology/keq117
- Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, et al. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response: preliminary observations. *Radiology*. 1996;198:582–4. doi: 10.1148/radiology.198.2.8596870
- Walther M, Harms H, Krenn V, et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:331–8. doi: 10.1002/1529-0131(200102)44:2<331::AID-ANR50>3.0.CO;2-0
- Kelly S, Bombardier M, Humby F, et al. Angiogenic gene expression and vascular density are reflect in ultrasonographic features of synovitis in early rheumatoid arthritis: an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:58. doi: 10.1186/s13075-015-0567-8
- Волков АВ, Осипянц РА. Ультрасонография в ревматологии: возможности применения и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2010;(4 приложение 2):36–41 [Volkov AV, Osipyants RA. Ultrasonography in rheumatology: opportunities and prospects of application. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(4 Suppl 2):36–41 (In Russ.)].
- Keen HI, Lee AT. Rheumatological ultrasonography: a focus on arthritides. *Int J Clin Rheumatol*. 2015;10:21–34. doi: 10.2217/ijr.14.54
- Mandl P, Kurucz R, Niedermayer D, et al. Contributions of ultrasound beyond clinical data in assessing inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis: current insight and future prospects. *Rheumatology*. 2014;53:2136–42. doi: 10.1093/rheumatology/keu211
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma R, 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
- Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, et al. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcome? *Ann Rheum Dis*. 2012;71:799–803. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201048
- Dohn UM, Terslev L, Szkudlarec M, et al. Detection, scoring and volume assessment of bone erosions by ultrasonography in rheumatoid arthritis: comparison with CT. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:530–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201114
- Amin MF, Ismail FM, Shereef RR. The role of ultrasonography in early detection and monitoring shoulder erosions, and disease activity in rheumatoid arthritis patients: comparison with MRI examination. *Acad Radiol*. 2012;19:693–700. doi: 10.1016/j.acra.2012.02.010
- Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouderde G, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systemic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2011;50:1137–47. doi: 10.1093/rheumatology/keq437
- Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
- Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;50:1107–16. doi: 10.1002/art.20123
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:404–13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
- Shammas RM, Ranganath VK, Paulus HE. Remission in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Report*. 2010;12:355–62. doi: 10.1007/s11926-010-0121-2
- Balsa A, de Miguel E, Castillo C, et al. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology*. 2010;49:683–90. doi: 10.1093/rheumatology/kep442
- Mandl P, Balint PV, Brault Y, et al. Metrologic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1272–82. doi: 10.1002/art.33491
- Scire CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predict short-term relapse. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1272–82.
- Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3761–73. doi: 10.1002/art.22190
- Pelusso G, Michelutti A, Bosello S, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:172–5. doi: 10.1136/ard.2010.129924
- Zufferey P, Moller B, Brulhart L, et al. Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: Results of an observational cohort study. *Joint Bone Spine*. 2014;81:426–32. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.04.014
- Salem B, Brown AK, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1316–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200548
- Foltz V, Gandjibakhch F, Etchepare F, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predict relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:67–76. doi: 10.1002/art.33312
- Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediat Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
- Ben Abdelghani K, Fazaa A, Ben Ahmed M, et al. Correlation of peripheral IL17 cytokine with activity parameters and ultrasound scores in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81:550–1.
- Baillet A, Gossec L, Paternotte S, et al. Evaluation of serum IL-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: results from a French National Multicenter Cohort. *Arthritis Res Ther*. 2015;67:905–12. doi: 10.1002/acr.22513

31. Ramirez J, Ruiz-Esqueda V, Pomes I, et al. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;8:16:R5. doi: 10.1186/ar4431
32. Bugatti S, Msanzo A, Benaglio F, et al. Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R43. doi: 10.1186/ar3742
33. Nardal HH, Brun JG, Halse A-K, et al. The neutrophil protein S100A12 is associated with a comprehensive ultrasonographic synovitis score in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *BMS Musculoskeletal Dis*. 2014;15:335. doi: 10.1186/1471-2474-15-335
34. Strunk J, Rumbauer C, Albrecht K, et al. Linking systemic angiogenic factors (VEGF, angiogenin, TIMP-2) and Doppler ultrasound to anti-inflammatory treatment in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2013;80:270–3. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.001
35. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51:117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
36. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):254–62 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):254–63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262
37. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485–7.
38. Scheel AK, Hermann K-GA, Kahler E, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:733–43. doi: 10.1002/art.20939
39. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;(2):111–6 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;(2):111–6 (In Russ.)].
40. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429–42. doi: 10.1038/nri2094
41. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, et al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:245–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201817
42. Le Boedec M, Jousse-Joulin S, Ferlet JF, et al. Factors influencing concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:244–52. doi: 10.3899/jrheum.120843
43. Spinella A, Sandri G, Carpenito G, et al. The discrepancy between clinical and ultrasonographic remission in rheumatoid arthritis is not related to therapy or autoantibody status. *Rheumatol Int*. 2012;32:3917–21. doi: 10.1007/s00296-011-2259-2
44. Ikeda K, Nakadomi D, Sanayama Y, et al. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by Power Doppler Ultrasonography in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *J Rheumatol*. 2013;40:1967–76. doi: 10.3899/jrheum.130556
45. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014;53:2110–8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
46. Naredo E, Valor L, de la Torre I, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2015. doi: 10.1093/rheumatology/kev006
47. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1074–81. doi: 10.3899/jrheum.121389
48. Senolt L, Grassi W, Szodoray P. Laboratory biomarkers or imaging in the diagnostics of rheumatoid arthritis? *BMC Medicine*. 2014;14:49. doi: 10.1186/1741-7015-12-49
49. Gartner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis. Associations with clinical joint assessment during a state or remission. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2005–14. doi: 10.1002/art.38016

Интерлейкин 23 у больных системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: собственные результаты и обзор литературы

Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Никонорова Н.О.

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

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

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова; tvbek@rambler.ru

Contact: Tatiana Beketova; tvbek@rambler.ru

Поступила 10.03.15

В патогенезе системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), могут участвовать клеточные реакции, опосредованные Т-хелперами 17-го типа (Th17). Мы изучали зависимость клинических параметров от содержания в сыворотке крови больных АНЦА-СВ интерлейкина 23 (ИЛ23), принимающего участие в реализации Th17-ответа, а также влияние терапии на этот показатель.

Цель — исследовать концентрацию ИЛ23 в сыворотке крови больных АНЦА-СВ с различной активностью заболевания и разным индукционным лечением в сравнении со здоровыми донорами.

Материал и методы. При помощи иммуноферментного анализа (ИФА) исследована концентрация ИЛ23 у 40 больных АНЦА-СВ [медиана возраста — 44 года (от 20 до 65 лет); соотношение женщины/мужчины — 1,11] и 8 здоровых доноров [медиана возраста 47 лет (от 21 года до 66 лет); соотношение женщины/мужчины — 1,67]. У 23 пациентов АНЦА-СВ был классифицирован как гранулематоз с полиангиитом, у 14 — как микроскопический полиангиит и у 3 — как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. В активную стадию АНЦА-СВ были обследованы 26 больных, в период ремиссии — 28 (у 22 из 28 ремиссия была индуцирована ритуксимабом). Проанализирована связь между концентрацией ИЛ23 и активностью заболевания, особенностями клинического течения АНЦА-СВ.

Результаты и обсуждение. Статистически достоверное повышение концентрации сывороточного ИЛ23 в сравнении со здоровыми донорами отмечено только у больных с дебютом АНЦА-СВ, не получавших лечения (медиана 41,9 и 13,1 пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Применение как иммуносупрессивной, так и анти-В-клеточной терапии стойко снижало сывороточную концентрацию ИЛ23 (до 5,2–8,8 пг/мл).

Заключение. Перспективно дальнейшее изучение ИЛ23 и функционально близких ему цитокинов при АНЦА-СВ.

Ключевые слова: системные васкулиты; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; цитокины; интерлейкин 23; Т-хелперы 17-го типа.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Никонорова НО. Интерлейкин 23 у больных системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: собственные результаты и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):493–501.

INTERLEUKIN-23 IN PATIENTS WITH ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIDES: THE AUTHORS' RESULTS AND A REVIEW OF LITERATURE

Beketova T.V., Aleksandrova E.N., Nikonorova N.O.

T helper type 17 (Th17) cell-mediated reactions can be implicated in the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitides (SV) (ANCA-SV). The relationship of clinical parameters to the serum levels of interleukin-23 (IL-23) that is involved in a Th17 response and the impact of therapy on this factor were studied in patients with ANCA-SV.

Objective: to study serum IL-23 concentrations in patients having varying ANCA-SV activities and different induction treatment regimens as compared to healthy donors.

Subjects and methods. Enzyme immunoassay was used to investigate IL-23 concentrations in 40 patients with ANCA-SV [median age, 44 years (20 to 65 years); female/male ratio, 1.11] and 8 healthy donors [median age, 47 years (21 to 66 years); female/male ratio, 1.67]. ANCA-SV was classified as granulomatosis with polyangiitis in 23 patients, as microscopic polyangiitis in 14, and as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in 3. Examinations were made in 26 patients with ANCA-SV in active stage and in 28 in remission (induced with rituximab in 22 of the 28 patients). The association was analyzed between IL-23 concentrations and disease activity, as well as clinical features of ANCA-SV.

Results and discussion. Significantly elevated serum IL-23 concentrations were noted only in the untreated patients at the onset of ANCA-SV as compared to the healthy donors (median 41.9 and 13.1 pg/ml, respectively; $p < 0.05$). Both immunosuppressive and anti-B-cell therapy persistently decreased serum IL-23 concentrations (to 5.2–8.8 pg/ml).

Conclusion. Further investigation of IL-23 and functionally related cytokines in ANCA-SV is promising.

Key words: systemic vasculitides; antineutrophil cytoplasmic antibodies; cytokines; interleukin-23; T helper type 17 cells.

For reference: Beketova TV, Aleksandrova EN, Nikonorova NO. Interleukin-23 in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides: The authors' results and a review of literature. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):493–501.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-493-501>

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относят к полигенным аутоиммунным заболеваниям, патогенетические механизмы которых во многом до настоящего времени не расшифрованы. Несмотря на успешное внедрение для лечения АНЦА-СВ циклофосфана (ЦФ) и анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ), задача полного, безрецидивного контроля заболевания по-прежнему окончательно не решена.

Расширение возможностей фармакотерапии аутоиммунных заболеваний, связанное с разработкой и внедрением широкого спектра биологических препаратов, действие которых направлено на определенные патологические звенья с участием цитокинов, существенно повысили актуальность изучения патогенеза АНЦА-СВ. За последние годы особое внимание уделяется Т-клеточным реакциям, опосредованным Т-хелперами 17-го типа (Th17) [1, 2], ключевую роль в реализации которых отводят интерлейкину 23 (ИЛ23) [3, 4].

ИЛ23 способствует продукции ИЛ17 и других провоспалительных цитокинов (ИЛ6, фактора некроза опухоли α — ФНО α) популяцией патогенных CD4⁺Т-клеток, установлена важная роль ИЛ23 в развитии хронического воспаления [5, 6]. Зарегистрированные в 2009 г. для лечения псориаза человеческие моноклональные антитела с высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 ИЛ23 и ИЛ12 (устекинумаб) продемонстрировали эффективность при таких хронических воспалительных заболеваниях, как псориатическая артропатия и болезнь Крона [7–9], и могут иметь перспективы при АНЦА-СВ. Разрабатываются методы лечения, прицельно направленные на ИЛ23 (антитела к p19).

Несмотря на широкое обсуждение участия в патогенезе аутоиммунных заболеваний Th17, в том числе ИЛ23, сведения об их значении при АНЦА-СВ носят фрагментарный характер [10]. Мы исследовали зависимость клинических параметров от содержания в сыворотке крови ИЛ23 и влияние проводимой терапии на этот показатель у больных АНЦА-СВ.

Цель — исследовать концентрацию ИЛ23 в сыворотке крови у больных АНЦА-СВ с различной активностью заболевания и разным индукционным лечением (ЦФ, РТМ) в сравнении со здоровыми донорами.

Материал и методы

Обследовано 40 больных АНЦА-СВ с доказанной гиперпродукцией АНЦА, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, 26 пациентов были прослежены в динамике.

Медиана возраста пациентов составила 44 года (от 20 до 65 лет), соотношение женщин и мужчин — 1,11. У 23 из 40 пациентов с АНЦА-СВ был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (ГПА), у 14 — микроскопический полиангиит (МПА), у 3 — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). У 28 (70%) больных наблюдалось поражение почек. Медиана продолжительности заболевания составила 20 мес (от 2 до 420 мес).

У всех пациентов в сыворотке крови были выявлены АНЦА, которые определяли с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) и/или иммуноферментного анализа (ИФА). При исследовании у 38 из 40 пациентов эпитопной специфичности АНЦА антитела к про-

теиназе 3 (аПР3) выявлены у 27, антитела к миелопероксидазе (аМПО) — у 11.

Все случаи ГПА и ЭГПА соответствовали классификационным критериям [11, 12], диагноз МПА был обоснован соответствием общепринятому определению МПА [13], наличием одного и более «суррогатного» критерия васкулита и отсутствием «суррогатных» критериев гранулематоза [14]. Во всех случаях были исключены узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит, IgA васкулит Шенлейна—Геноха, системная красная волчанка (СКВ), заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков (аБМК), отвергнута вторичная природа болезни, включая злокачественные новообразования, гематологическую патологию, инфекции (в том числе вирусы гепатита В и С, ВИЧ, туберкулез, бактериальный эндокардит).

Тяжесть клинических проявлений АНЦА-СВ оценивали с использованием Бирмингемского индекса клинической активности (BVAS) [15]. Учитывали обусловленные АНЦА-СВ симптомы, присутствовавшие в момент осмотра и развившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца. Диагностику патологии легких и придаточных пазух носа осуществляли при помощи мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Обследование в активную стадию АНЦА-СВ проводили 26 пациентам (медиана BVAS — 12 баллов, от 4 до 31 балла), в том числе 11 из них — в дебюте болезни (медиана длительности заболевания — 3 мес). В 28 случаях в момент обследования была диагностирована ремиссия (BVAS=0), которая у 22 была индуцирована РТМ.

В дебюте АНЦА-СВ, до назначения индукционной терапии ЦФ или РТМ, обследовано 11 пациентов; шестеро из них не получали лечения, еще пятеро принимали только глюкокортикоиды (ГК) 10–60 мг/сут. В 33 случаях в анамнезе назначали ЦФ [медиана суммарной дозы (СД) — 3,2 г, от 0,2 до 100 г и более], у 28 — РТМ (медиана СД — 3 г, от 1 до 8 г). В динамике были обследованы 14 больных, получавших РТМ, из них 12 — после повторных курсов РТМ. Во всех случаях до начала анти-В-клеточной терапии применяли ЦФ. После курса РТМ 13 больных получали микофенолата мофетил (ММФ), 9 — азатиоприн (АЗА), 6 — монотерапию ГК. У двух пациентов в ремиссии после проведения повторных курсов РТМ были отменены ГК и цитостатики.

Группу сравнения составили 8 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными [медиана возраста — 47 лет (21–66 лет); соотношение женщины/мужчины — 1,67].

Все образцы исследуемого биологического материала хранили при -70 °С. Сывороточную концентрацию ИЛ23 определяли при помощи ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов Quantikine®ELISA (R&D Systems, Inc., США). За верхнюю границу нормы для ИЛ23 нами было условно принято среднее значение его концентрации у доноров + 2 σ , что составило 16,8 пг/мл.

Для статистической обработки использовали методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили] либо Me (min — max).

Таблица 1 Характеристика обследованных групп и результаты определения ИЛ23

Группы	Активная стадия АНЦА-СВ				Ремиссия АНЦА-СВ	Здоровые доноры
	без лечения	монотерапия ГК	лечение ЦФ	лечение РТМ		
Число больных, n	6	5	7	9	28	8
Диагноз, n (ГПА/МПА/ЭГПА)	3/3/0	4/0/1	3/4/0	6/3/0	16/10/2	
Поражение почек, n	5/6	4/5	6/7	7/9	17/28	
АНЦА (аПРЗ/аМПО), n	6/0	4/1	3/3	7/2	19/8	
Длительность АНЦА-СВ, мес, Ме (min-max)	6,5 (2–16)	3 (2–5)	25 (3–74)	31 (5–266)	41 (8–420)	
BVAS, баллы, Ме (min-max)	18 (9–23)	19 (9–31)	12 (6–18)	8 (4–17)	0	
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	92 [65; 197]	7 [2; 100]	27 [7; 60]	2 [1; 6]	1 [1; 4]	
ИЛ23, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	41,9* [36,2; 87,6]	8,8 [7,6; 10,8]	7,9 [3,9; 9,2]	5,2 [4,8; 7,2]	6,8 [4,8; 8,8]	13,1 [12,1; 14,3]
ИЛ23 >16,8 пг/мл, n (%)	5 (83)	1 (20)	1 (14)	0	0	0

Примечание. * – статистически достоверное повышение в сравнении со здоровыми донорами ($p < 0,05$).

Результаты

Пациенты были разделены на 5 групп:

- 1) дебют АНЦА-СВ до начала лечения ($n = 6$);
- 2) дебют АНЦА-СВ и монотерапия ГК ($n = 5$);
- 3) активная стадия АНЦА-СВ у больных, получавших лечение ЦФ ($n = 7$);
- 4) активная стадия АНЦА-СВ у больных, получавших лечение РТМ ($n = 9$);
- 5) ремиссия АНЦА-СВ ($n = 28$).

В группе без лечения средняя концентрация С-реактивного белка (СРБ) составила 92 мг/л и была достоверно выше, чем у тех, кто получал лечение ГК, ЦФ или РТМ (7; 27 и 2 мг/л соответственно). В то же время не отмечено достоверных различий BVAS в группах дебюта АНЦА-СВ без лечения и на монотерапии ГК [18 (9–23) и 19 (9–31) баллов соответственно; табл. 1].

В результате проведенного исследования у больных с активным АНЦА-СВ по сравнению со здоровыми донорами статистически достоверное повышение концентрации ИЛ23 было выявлено только в группе без лечения [41,9 (36,2–87,6) пг/мл и 13,1 (12,1–14,3) пг/мл соответственно; $p = 0,028$; см. рисунок]. Наиболее высокие значения ИЛ23 отмечены у пациентов с длительностью заболевания ≤ 3 мес: у одного больного с ГПА (87,6 пг/мл) и одного – с МПА (640,5 пг/мл) без лечения, а также у одного пациента с ГПА, получавшего преднизолон 60 мг/сут (173,6 пг/мл). В группе без лечения самая низкая концентрация ИЛ23 (11,9 пг/мл) зафиксирована у пациентки с МПА продолжительностью 6 мес.

При сопоставлении групп больных с активным АНЦА-СВ, получавших лечение ЦФ или РТМ, достоверные различия концентрации ИЛ23 отсутствовали [7,9 (3,9–9,2) и 5,2 (4,8–7,2) пг/мл соответственно]. Среди пациентов этих групп наиболее высокое значение ИЛ23 (73,4 пг/мл) было выявлено в случае рецидива ГПА продолжительностью 63 мес с лечением в анамнезе ЦФ (СД – 6 г) и АЗА, при котором BVAS достигал 12 баллов.

Повышение уровня ИЛ23 отмечено у 26% больных активным АНЦА-СВ: 83% – без лечения, 20% – на монотерапии ГК и 14% – в группе ЦФ. Вместе с тем у пациентов, получавших РТМ, концентрация ИЛ23 ни в одном случае не превышала условной верхней границы. Во всех 5 случаях с повышением ИЛ23 более 40 пг/мл (трое с диагнозом ГПА, двое – МПА) отмечались поражение почек и гиперпродукция аПРЗ.

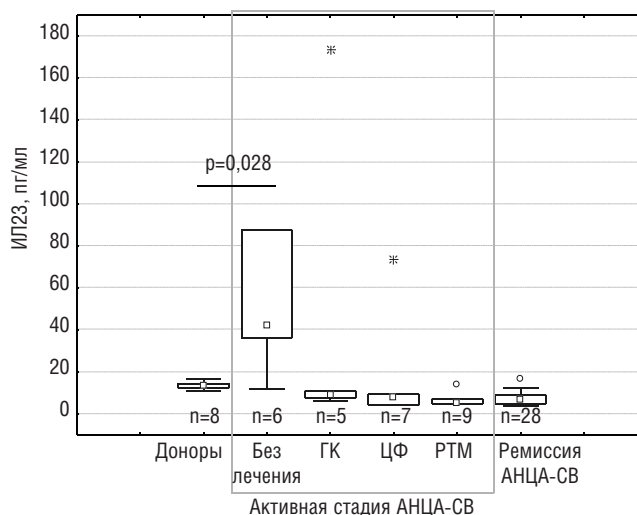
У больных с ремиссией АНЦА-СВ концентрация ИЛ23 была ниже, чем у здоровых доноров [6,8 (4,8–8,8) и 13,1 (12,1–14,3) пг/мл соответственно; $p = 0,0001$], максимальное значение ИЛ23 в этой группе составило 16,7 пг/мл.

Концентрация ИЛ23 не коррелировала с уровнем СРБ, АНЦА и BVAS.

Таким образом, статистически достоверное повышение содержания сывороточного ИЛ23 по сравнению со здоровыми донорами присутствовало только у больных с аПРЗ и дебютом заболевания, не получавших лечения. Применение как иммуносупрессивной, так и анти-В-клеточной терапии стойко снижало сывороточную концентрацию ИЛ23 ($p = 0,003$).

Обсуждение

АНЦА-СВ, включающие ГПА, МПА и ЭГПА, рассматривают как аутоиммунную патологию, в которой участвуют разнообразные типы клеток, в первую очередь нейтрофилы, Т- и В-клетки. Тонкие механизмы их межклеточного взаимодействия во многом не расшифрованы. Центральное место в патогенезе этих заболеваний занимает гиперпродукция АНЦА с эпитопной специфичностью к компонентам первичных гранул нейтрофилов,



Содержание ИЛ23 в сыворотке крови здоровых доноров и больных АНЦА-СВ

ПРЗ или МПО. В свою очередь, нейтрофилы являются источником ИЛ17, ФНО α , ИЛ8, В-лимфоцитарного стимулятора (BLyS), играющего фундаментальную роль в В-клеточной патологии [16].

Th17- и Th1-клеточным реакциям отводят центральное место в патогенезе полиморфно-клеточного гранулематозного воспаления, свойственного ГПА [17], в котором участвуют различные клетки: нейтрофилы, CD208+ дендритные клетки, макрофаги CD68, многоядерные гигантские клетки, Th17-клетки, CD4+CD28- эффекторные Th1-клетки памяти, гистиоциты, аутоантиген-специфичные CD20-В-клетки, плазматические клетки, а также эозинофилы, значение которых особенно велико при ЭГПА. Обсуждается важная роль Th17 в патогенезе гломерулонефрита (ГН) с «полулуниями», который характерен для всех нозологических форм АНЦА-СВ.

Среди патогенетических механизмов АНЦА-СВ с участием Th17 можно обсуждать реакции, обусловленные индукцией высвобождения хемокинов, повышением экспрессии молекул адгезии, транслокацией ПРЗ и МПО на поверхность клеток, увеличением продукции АНЦА и формированием эктопической лимфоидной ткани [10]. Место Th17-клеток в патогенезе АНЦА-СВ до настоящего времени не уточнено, исследования ИЛ23 при АНЦА-СВ малочисленны.

Е. Nogueira и соавт. [18], обследовав 28 больных с активным АНЦА-СВ и 50 больных с ремиссией, выявили значительное повышение в сыворотке крови концентрации ИЛ23 и ИЛ17А при активном АНЦА-СВ по сравнению со здоровыми донорами. За верхнюю границу нормы для ИЛ23 был принят уровень, превышающий среднее значение (М) данного показателя у здоровых доноров на 2 σ , при этом гиперпродукция ИЛ23 присутствовала у 43% больных активным АНЦА-СВ и у 25% пациентов с ремиссией. В нашем наблюдении такое повышение ИЛ23 отмечено у 26% пациентов с активным АНЦА-СВ, в том числе у 5 из 6 (83%) больных в дебюте заболевания до лечения, но не определялось ни в одном случае ремиссии АНЦА-СВ.

Сравнительный анализ группы больных Е. Nogueira и соавт. [18] и собственного наблюдения приведен в табл. 2. Два исследования были сопоставимы по полу, возрасту пациентов, спектру нозологических форм АНЦА-СВ и тяжести клинического течения. В собственном наблюдении было больше больных с де-

бютом АНЦА-СВ без лечения или на монотерапии ГК, чем у Е. Nogueira и соавт. (11 и 2 соответственно). В отличие от наших результатов, в исследовании Е. Nogueira и соавт. концентрация ИЛ23 коррелировала с клинической активностью и уровнем АНЦА, но иммуносупрессивная терапия не во всех случаях эффективно подавляла продукцию ИЛ23 и ИЛ17.

На наш взгляд, ключевым отличием стало более частое применение нами РТМ, который Е. Nogueira и соавт. использовали только у трех больных. После исключения группы РТМ частота гиперпродукции ИЛ23 в активную стадию АНЦА-СВ у наших больных составила 39% и приблизилась к данным Е. Nogueira и соавт. [18]. Интересно, что, по нашим данным, концентрация ИЛ23 у больных активным АНЦА-СВ, получавших РТМ [5,2 (4,8–7,2) пг/мл], была сопоставима с ремиссией [6,8 (4,8–8,8) пг/мл] и ниже, чем у здоровых доноров [13,1 (12,1–14,3) пг/мл]. Вероятно, истощение В-клеток с помощью анти-CD20-антител обеспечивает эффективное стойкое подавление сывороточной продукции ИЛ23.

Интерлейкин 23 относится к семейству ИЛ12 и представляет собой гетеродимерную молекулу, состоящую из двух субъединиц, ИЛ12p40 и ИЛ23p19, связанных дисульфидными связями. Первая субъединица является общей для ИЛ23 и ИЛ12, вторая содержится только в ИЛ23. Субъединица p40 продуцируется активированными дендритными клетками, макрофагами/ моноцитами, микроглией, клетками костного мозга, кератиноцитами и находится под контролем многих факторов транскрипции, таких как регуляторный фактор интерферонов 1 (IRF1), протоонкоген c-Rel и факторы транскрипции семейства Ets, участвующие в развитии и активности лимфоидных тканей. Уникальная субъединица p19 продуцируется активированными дендритными клетками, макрофагами, эндотелиальными клетками. Установлено, что уровень ее экспрессии может повышаться в ответ на бактериальные факторы [5, 19]. Для образования биологически активного ИЛ23 требуется одновременный синтез ИЛ23p19 и ИЛ12p40.

В отличие от ИЛ12, играющего ключевую роль в дифференцировке наивных CD4+Т-клеток в зрелые Th1-эффекторные клетки, ИЛ23 оказывает влияние на CD4+Т-клетки памяти [3, 20]. Только уже активированные Т-клетки памяти становятся восприимчивы к действию ИЛ23 и способны к дифференцировке в Th17-клетки [21].

Таблица 2 Сопоставление собственных результатов с исследованием Е. Nogueira и соавт. [18]

Характеристика групп	Е. Nogueira и соавт. [18]		Собственное исследование	
Средний возраст, годы	54		44	
Соотношение женщины/мужчины	0,94		1,1	
Стадия АНЦА-СВ	Активный АНЦА-СВ	Ремиссия АНЦА-СВ	Активный АНЦА-СВ	Ремиссия АНЦА-СВ
Число больных	28	65	27	28
ГПА/МПА/ЭГПА, число больных	17/11/0	42/20/3	16/10/1	16/10/2
Соотношение аПРЗ/аМПО	1,55	1,95	3,50	2,38
Поражение почек, %	100	82	81	61
BVAS, баллы М (min–max)	15,6 (7–27)	0 (0–5)	12,8 (4–31)	0 (0–0)
Без лечения, %	7	12	22	7
Лечение РТМ, %	11	–	33	79
Повышение уровня ИЛ23*, %	43	25	26 (без лечения – 83)	0

Примечание. * – превышение среднего значения + 2 σ у доноров.

ИЛ23 связывает рецепторный комплекс, состоящий из рецепторов (р) ИЛ12рβ1 и ИЛ23р. Макрофаги экспрессируют ИЛ23р и при активации ИЛ23 продуцируют ИЛ1, ФНОα и собственный ИЛ23. Стимулированные Th17-клетки секретируют ИЛ17А, ИЛ17Е, ИЛ21, ИЛ22, ИЛ6, ФНОα и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Только Th17-клетки, экспрессирующие ИЛ23р, мигрируют к месту воспаления [22]. Получены данные, что полиморфизм гена *ИЛ23р* ассоциируется с саркоидозом, хроническими заболеваниями кишечника, псориазом, анкилозирующим спондилитом (АС) [23–26], установлена связь полиморфизма гена *ИЛ23р* с риском отторжения трансплантата после пересадки почки [27].

Получены свидетельства, что дефицит ИЛ23 и ИЛ17 уменьшает повреждение почек при экспериментальном ГН [28]. В экспериментальной модели аМПО-ассоциированного ГН у животных показано, что дефицит ИЛ23р40 и ИЛ23р19 ослабляет течение ГН, снижая продукцию ИЛ17, цитокинов Th1-профиля, уменьшая инфильтрацию интерстиция макрофагами и CD8+ Т-клетками [29]. Ключевую роль ИЛ23 отводят в развитии экспериментального воспалительного поражения кишечника [30].

В эксперименте на животных продемонстрировано, что ИЛ23 может способствовать продукции аутоантител. Так, в модели СКВ (C57BL/6-lpr/lpr) у ИЛ23р-дефицитных мышей отмечалось уменьшение числа CD3(+)CD4(-)CD8(-)-клеток, ИЛ17А-продуцирующих клеток и был снижен синтез антител к ДНК (аДНК) [31]. В модели ГН, ассоциированного с аБМК, у ИЛ23р19(-/-)-дефицитных мышей также отмечались низкие титры аутоантител, были подавлены клеточные реакции и продукция цитокинов Th1- и Th17-профиля [интерферона γ (ИФНγ), ФНОα, моноцитарного хемотаксического белка 1, ИЛ17А], наблюдалось снижение экспрессии ИЛ17А мРНК в почках, что в итоге приводило к уменьшению количества IgG-депозитов в гломерулах и уменьшению повреждения почек [32]. Установлено участие ИЛ23 в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита [33] и аутоиммунного артрита [34].

Получены данные, свидетельствующие, что ИЛ23 в тканевом иммунитете выполняет, наряду с патологическими, и защитные функции. В экспериментальных моделях острого воспаления кишечника продемонстрирована защитная роль ИЛ23 и ИЛ17, которая определяется их способностью стимулировать продукцию антимикробных пептидов и инициировать механизмы репарации эпителия, ограничивающие бактериальную проницаемость кишечной стенки [35, 36].

В экспериментальной модели инфаркта миокарда у мышей [37] дефицит ИЛ23 приводил к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов и клеточной инфильтрации. Одновременно усиление воспаления в миокарде у ИЛ23р19(-/-)-дефицитных мышей сопровождалось снижением активации фибробластов, нарушением формирования рубцовой ткани с выраженной дилатацией камер в ранние сроки после инфаркта и значительным повышением смертности вследствие разрыва желудочка. С другой стороны, при системной склеродермии, заболевании, связанном с функциональной гиперактивностью фибробластов, также было выявлено значительное снижение концентрации ИЛ23 в сы-

воротке крови больных с поражением легких, что отрицательно коррелировало с показателями функциональных тестов [38].

Еще в одном исследовании, после экспериментальной сенсibilизации овалбумином кожи и респираторного тракта лабораторных мышей (C57BL/6), введение антител к ИЛ23 в фазу сенсibilизации способствовало подавлению тканевой эозинофилии и снижению продукции овалбумин-специфического IgG1, в то время как введение этих антител в развернутую фазу только усугубляло гиперреактивность дыхательных путей на метахолин и не оказывало существенного влияния на тканевую эозинофилию или продукцию IgG1 [39].

Учитывая все эти данные, не представляется возможным определить клиническое значение выявленного нами стойкого снижения концентрации ИЛ23 в сыворотке крови больных АНЦА-СВ, получавших лечение.

Таким образом, в настоящее время значение ИЛ23 недостаточно расшифровано, в первую очередь он рассматривается как провоспалительный цитокин, основные эффекты которого опосредованы Th17-реакциями.

Т-хелперы 17-го типа, выделенная 10 лет назад уникальная субпопуляция клеток [40, 41], дифференцировка которой происходит путем, независимым от Th1 и Th2, принимает активное участие в патогенезе ряда аутоиммунных и воспалительных заболеваний, важна для защиты хозяина против внеклеточных бактерий и играет ключевую роль в активации нейтрофилов [22, 42]. Поляризацию наивных клеток в сторону Th17-клона инициируют трансформирующий фактор роста β (ТФРβ) и ИЛ6, но *in vivo* патогенные свойства эти клетки приобретают под воздействием ИЛ23 [43] и костимулирующих молекул CD80, CD86, CD134 (OX-40), индуцируемого Т-клеточного костимулятора [44]. Помимо ИЛ23, в развитии и пролиферации Th17-клеток принимают участие и другие цитокины. Так, ИЛ13, ИЛ25, ИЛ27 тормозят развитие Th17-клеток, а их дефицит усиливает воспалительную реакцию с повышением числа Th17-клеток в очаге воспаления [41, 45].

CD4+Th17-клетки являются преобладающим источником ИЛ17, но этот цитокин также могут продуцировать нейтрофилы, тучные клетки, естественные киллеры (НК-клетки) и супрессорные γδТ-клетки. Так, при иммуногистохимическом исследовании биоптатов почек больных активным АНЦА-ассоциированным ГН с «полулуниями» [46] в клубочках и в тубулоинтерстиции присутствовало большое количество экспрессирующих ИЛ17 клеток, большинство из которых оказались нейтрофилами, в то время как ИЛ17+ Т-клетки и ИЛ17+ тучные клетки наблюдались в значительно меньшем количестве.

Дополнительно выделяют так называемые двойные позитивные Т-лимфоциты, которые одновременно продуцируют ИФНγ и ИЛ17 (Th17/Th1). Основные функциональные особенности Th17 и Th17/Th1 характеризуются низкой цитотоксичностью, крайне низкой чувствительностью к супрессорному действию FoxP3+Т-регуляторных лимфоцитов, а также хелперной функцией в отношении В-лимфоцитов.

В исследовании, проведенном G.H. Stummvoll и соавт. [47], для сравнительного уточнения патогенетического значения Th1, Th2 и Th17 при аутоиммунных заболеваниях соответствующие эффекторные клетки переносили

от животных с аутоиммунным гастритом иммунодефицитным бестимусным мышам линии BALB/c nu/nu, при этом наиболее тяжелые патологические изменения наблюдались в результате переноса Th17-клеток. Так, через 4 нед после введения Th17 аутоиммунный гастрит был обнаружен у 80% реципиентов, в то время как после введения Th1 и Th2 — у 20 и 60% животных соответственно. При одновременном переносе регуляторных Т-клеток (T_{reg}), продуцирующих ИЛ10, ТФР β и подавляющих иммунный ответ, резко уменьшалась тяжесть аутоиммунного воспаления, вызванного переносом Th1- и Th2-, но не Th17-клеток.

ИЛ17 (ИЛ17А и ИЛ17F) обладают выраженным провоспалительным эффектом, направленным на различные клетки-мишени, включая фибробласты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, моноциты/макрофаги, кератиноциты, хондроциты, остеобласты [48]. У животных в экспериментальной модели ГН [28] и аМПО-ассоциированного ГН [29] дефицит ИЛ17А ослаблял течение заболевания.

Разнообразные эффекты ИЛ17 включают аккумуляцию нейтрофилов и моноцитов, синтез макрофагами ИЛ1 и ФНО α , усиление протеолиза, усиление экспрессии внутриклеточных адгезивных молекул (ICAM-1), индукцию высвобождения ИЛ6, ГМ-КСФ, хемокинов, факторов роста, металлопротеиназ, лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), что в совокупности способствует усилению воспаления. В присутствии ИЛ17 фибробласты могут поддерживать пролиферацию CD34+ гемопоэтических предшественников и индуцировать их созревание в нейтрофилы.

ИЛ17 является мощным стимулятором гранулопоэза и повышает хемотаксис нейтрофилов при участии ИЛ8 [49]. Свойство ИЛ17 стимулировать гранулопоэз и повышать барьерные функции слизистой оболочки превращает его в важного участника защитных реакций против ряда инфекций, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii* [50–54]. В то время как Th17-ответ является важным фактором защиты от бактериальной и грибковой инфекции, при вирусных и паразитарных инфекциях роль Th17-клеток не столь однозначна. Установлено, что Th17-реакции могут ингибировать апоптоз инфицированных вирусом клеток, способствуя персистенции вируса [55].

Очевидно, что *in vivo* поддерживается баланс между различными субпопуляциями Т-клеток, который важен для гармоничного включения механизмов защиты. Нарушение этого баланса приводит к изменению соотношения активации отдельных клонов Т-лимфоцитов и может способствовать развитию аутоиммунной патологии.

Интерлейкин 23 и Т-хелперы 17-го типа при АНЦА-СВ и других заболеваниях активно изучают в последние годы. У больных АНЦА-СВ выявлено значительное повышение числа циркулирующих ИЛ17А Т-клеток по сравнению с донорами, при отсутствии различий в количестве ИФН γ или ИЛ4-продуцирующих CD4+Т-клеток [56]. В другом исследовании при активном АНЦА-СВ отмечено повышение числа аутоантиген-специфичных Th17-клеток, включая двойные позитивные ИЛ17А/ИФН γ , ИЛ17А/ИЛ4-клетки [57]. Интересно, что в ответ на стимуляцию ПРЗ клеток периферической крови больных с ремиссией АНЦА-СВ было отмечено увели-

чение числа Th17 (ИЛ17+) клеток [58]. Сообщалось о повышении уровня сывороточного ИЛ17 у больных АНЦА-СВ по сравнению со здоровыми донорами [59]. У пациентов с дебютом АНЦА-ассоциированного ГН с полунуниями, не получавших иммуносупрессанты, уровень сывороточного креатинина коррелировал с числом экспрессирующих ИЛ17 клеток (нейтрофилов и Т-клеток) в тубулоинтерстиции почки [46].

Участие Th17 продемонстрировано при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА), СКВ, гигантоклеточный артериит (ГКА) [60–63], при этом повышение циркулирующих Th17-клеток ассоциировалось с клинической активностью.

Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови способно охарактеризовать репертуар Т-клеточных реакций, но, несомненно, требует взвешенной интерпретации. Так, при РА в синовиальных фибробластах была выявлена выраженная экспрессия изолированной субъединицы p19, но не обнаружен гетеродимер ИЛ23, одновременно в сыворотке крови и синовиальной жидкости ИЛ23 присутствовал в очень низкой концентрации [64]. Кроме того, нельзя не учитывать динамичность Т-клеточных реакций, в результате чего на разных стадиях заболевания могут доминировать различные типы иммунного ответа. М. Chabaud и соавт. [65] описали в фазе раннего РА наличие особого транзитного смешанного Th2/Th17 цитокинового профиля, характеризовавшегося присутствием в синовиальной жидкости ИЛ2, ИЛ4, ИЛ13, ИЛ17 и ИЛ5, что не наблюдалось на более поздних стадиях болезни, сопровождавшихся преимущественно Th1-опосредованным воспалительным ответом. В нашем исследовании гиперпродукция ИЛ23 преимущественно присутствовала в дебюте АНЦА-СВ.

Повышение в сыворотке крови концентрации ИЛ23 в сравнении со здоровыми донорами может наблюдаться при широком спектре заболеваний: РА, АС, болезни Крона, особенно в сочетании со спондилоартропатией, болезни Бехчета, артериите Такаясу (АТ), ГКА, СКВ, тиреоидите Хашимото, болезни Альцгеймера, витилиго, atopическом дерматите, хроническом гепатите В, гепатите С, остром панкреатите [66–84], однако опубликованные данные порой противоречивы. Так, при АС в двух независимых исследованиях Х. Wang и соавт. [67] и W. Chen и соавт. [69] была продемонстрирована корреляция концентрации ИЛ23 в сыворотке крови с клинической активностью, в то время как Y. Mei и соавт. [68] не обнаружили связи уровня сывороточного ИЛ23 с клинико-лабораторной активностью спондилоартрита. Обследовав больных АТ, D. Saadoun и соавт. [71] выявили существенное повышение продукции цитокинов Th17-профиля (ИЛ23, ИЛ17), что коррелировало с клинической активностью. Вместе с тем другие исследователи [83] не обнаружили при АТ повышения концентрации сывороточного ИЛ23.

По данным L. Xia и соавт. [73], уровни ИЛ23 были значительно повышены в сыворотке крови и моче больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами, но только концентрация ИЛ23 в моче коррелировала с индексом активности SLEDAI и суточной протеинурией. В исследовании J. Du и соавт. [85] у больных СКВ экспрессия ИЛ23 мРНК крови была значительно повышена по сравнению со здоровыми донорами, при этом различия между активной и неактивной стадиями заболевания отсутствовали,

но при люпус-нефрите наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ23 мРНК по сравнению с пациентами без поражения почек ($p < 0,05$). В нашем исследовании во всех случаях с высокой концентрацией ИЛ23 у больных АНЦА-СВ также присутствовал ГН.

В упомянутом ранее исследовании Е. Nogueira и соавт. [18], выявившем корреляцию концентрации сывороточного ИЛ23 и BVAS, во время ремиссии АНЦА-СВ в некоторых случаях отмечалось повышение количества аутоантиген-специфичных ИЛ17-продуцирующих Т-клеток (но не ФНО-продуцирующих). Кроме того, при динамическом наблюдении за 5 больными в стадии ремиссии у двух наблюдалось повышение содержания ИЛ17А, и только в этих двух случаях впоследствии развился рецидив АНЦА-СВ.

В настоящее время клиническое значение определения цитокинов ИЛ23 и Th17 не уточнено. Интересно, что в одном из исследований у больных хроническим гепатитом В высокий уровень ИЛ23 до назначения пегилированного ИФН α 2b был независимым предиктором эффективности лечения [80].

Сведения о влиянии лечения ГК и цитостатиками на содержание Th17 и ИЛ23 противоречивы. Так, при АТ назначение ГК не подавляло продукцию ИЛ23 и ИЛ17, в отличие от цитокинов Th1-профиля (ИЛ2, ФНО α) [71]. Вместе с тем у больных ГКА продукция ИЛ23,

ИЛ17 и ИЛ6, напротив, была чувствительна даже к низким дозам ГК [72]. По данным В. Wilde и соавт. [70], при активном ГПА число циркулирующих ИЛ17А+ Т-клеток было повышено по сравнению со здоровыми донорами, но не отмечено существенного влияния индукционной терапии (или ее отсутствия) на их количество [86]. В нашем наблюдении назначение монотерапии ГК, и тем более индукционной терапии ЦФ и РТМ, стойко снижало содержание ИЛ23 в сыворотке крови больных АНЦА-СВ.

Таким образом, представленные собственные результаты и обзор литературы свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения роли ИЛ23 и функционально близких ему цитокинов в патогенезе АНЦА-СВ и других аутоиммунных заболеваний.

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

- Huh JR, Littman DR. Small molecule inhibitors of ROR γ mat: targeting Th17 cells and other applications. *Eur J Immunol*. 2012;42(9):2232–7. doi: 10.1002/eji.201242740
- Abdulhadi WH, Lamprecht P, Kallenberg CG. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:236. doi: 10.1186/ar3362
- Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278:1910–4. doi: 10.1074/jbc.M207577200
- Teunissen MBM, Koomen CW, de Waal Malefit R, et al. Interleukin-17 and interferon-synergize in enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 1998;111:645–9. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00347.x
- Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:221–42. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104758
- Duvallet E, Semeraro L, Assier E, et al. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011;43(7):503–11. doi: 10.3109/07853890.2011.577093
- Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб — новый препарат для лечения псориаза и псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):170–80 [Korsakova YuL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab — a new drug for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):170–80 (In Russ.)].
- Tuskey A, Behm BW. Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clin Exper Gastroenterol*. 2014;7:173–9.
- Toussirot E, Michel F, Bereau M, Binda D. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:369–77. doi: 10.2147/PPA.S33162
- McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, Smith KGC. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol*. 2014;36(4):461–78. doi: 10.1007/s00281-014-0436-6
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1101–7. doi: 10.1002/art.1780330807
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33:1094–100. doi: 10.1002/art.1780330806
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715
- Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:222–7. doi: 10.1136/ard.2006.054593
- Luqmani R, Bacon P, Moots R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87:671–8.
- Schönermarck U, Csernok E, Gross WL. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: challenges and solutions 2014. *Nephrol Dial Transplant*. 2014(Dec 23) pii: gfu398. [Epub ahead of print]. Review. PubMed PMID: 25540095.
- Hilhorst M, Shirai T, Berry G, et al. T cell-macrophage interactions and granuloma formation in vasculitis. *Front Immunol*. 2014(Sep)12;5:432.
- Nogueira E, Hamour S, Sawant D, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2209–17. doi: 10.1093/ndt/gfp783
- Schnurr M, Toy T, Shin A, et al. Extracellular nucleotide signaling by P2 receptors inhibits IL-12 and enhances IL-23 expression in human dendritic cells: a novel role for the cAMP pathway. *Blood*. 2005;105:1582–9. doi: 10.1182/blood-2004-05-1718

20. Torchinsky MB, Blander JM. T helper 17 cells: discovery, function, and physiological trigger. *Cell Mol Life Sci*. 2010(May);67(9):1407–21.
21. Zhou L, Lopes JE, Chong MMW, et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits TH17 cell differentiation by antagonizing ROR γ function. *Nature*. 2008;453:236–40. doi: 10.1038/nature06878
22. Tesmer LA, Lundy K, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008;223:87–113. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00628.x
23. Kim HS, Choi D, Lim LL, et al. Association of interleukin 23 receptor gene with sarcoidosis. *Dis Markers*. 2011;31(1):17–24. doi: 10.1155/2011/185106
24. Oliver B, Rueda MA, Lopez-Nevot M, et al. Replication of an association between IL23R gene polymorphism with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:977–81. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.002
25. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al; Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet*. 2009;41(2):199–204. doi: 10.1038/ng.311
26. Duan Z, Pan F, Zeng Z, et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012(May);32(5):1209–14.
27. Tsai JP, Yang SF, Wu SW, et al. Association between interleukin 23 receptor polymorphism and kidney transplant outcomes: a 10-year Taiwan cohort study. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11–12):958–62. doi: 10.1016/j.cca.2011.01.031
28. Paust HJ, Turner JE, Steinmetz OM, et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):969–79. doi: 10.1681/ASN.2008050556
29. Gan P-Y, Steinmetz OM, Tan DSY, et al. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:925–31. doi: 10.1681/ASN.2009070763
30. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest*. 2006;116:1310–6. doi: 10.1172/JCI21404
31. Kytaridis VC, Zhang Z, Kuchroo VK, et al. Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice. *J Immunol*. 2010;184(9):4605–9. doi: 10.4049/jimmunol.0903595
32. Ooi JD, Phoon RK, Holdsworth SR, Kitching AR. IL-23, not IL-12, directs autoimmunity to the Goodpasture antigen. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):980–9. doi: 10.1681/ASN.2008080891
33. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003;421:744–8. doi: 10.1038/nature01355
34. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2003;198:1951–7. doi: 10.1084/jem.20030896
35. Ogawa A, Andoh A, Araki Y, et al. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol*. 2004;110:55–62. doi: 10.1016/j.clim.2003.09.013
36. Becker C, Dornhoff H, Neufert C, et al. Cutting edge: IL-23 cross-regulates IL-12 production in T cell-dependent experimental colitis. *J Immunol*. 2006;177(5):2760–4. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.2760
37. Savvatis K, Pappritz K, Becher PM, et al. Interleukin-23 deficiency leads to impaired wound healing and adverse prognosis after myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):161–71. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000604
38. Olewicz-Gawlik A, Danczak-Pazdrowska A, Kuznar-Kaminska B, et al. Interleukin-17 and interleukin-23: importance in the pathogenesis of lung impairment in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(6):664–70. doi: 10.1111/1756-185X.12290
39. Masaki K, Suzuki Y, Kagawa S, et al. Dual role of interleukin-23 in epicutaneously-sensitized asthma in mice. *Allergol Int*. 2014;63(Suppl 1):13–22. doi: 10.2332/allergolint.13-OA-0632
40. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6:1123–32. doi: 10.1038/ni1254
41. Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6:1133–41. doi: 10.1038/ni1261
42. Afzali B, Lombardi G, Lecher RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exper Immunol*. 2007;148:32–46. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03356.x
43. Kasper LH, Everitt D, Leist TP, et al. A phase I trial of an interleukin-12/23 monoclonal antibody in relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1671–8. doi: 10.1185/030079906X120931
44. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol*. 2007;8:1390–7. doi: 10.1038/ni1539
45. Fitzgerald DC, Ciric B, Touil T, et al. Suppressive effect of IL-27 on encephalolipogenic TH17 cells and the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2007;179:3268–327. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.3268
46. Velden J, Paust HJ, Hoxha E, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(12):1663–73. doi: 10.1152/ajprenal.00683.2011
47. Stummvoll GH, DiPaolo TS, Glass D, et al. Th1, Th2 and Th17 effector T cell-induced autoimmune gastritis differs in pathological pattern and in susceptibility to suppression by regulatory T cells. *J Immunol*. 2008;181:1908–16. doi: 10.4049/jimmunol.181.3.1908
48. Yu JJ, Gaffen SL. Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity. *Front Biosci*. 2008;13:170–7. doi: 10.2741/2667
49. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *J Immunol*. 2008;28:454–67. doi: 10.1016/j.immuni.2008.03.004
50. Happel KI, Zheng M, Young E, et al. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol*. 2003;170(9):4432–6. doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4432
51. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med*. 2008;14(3):275–81. doi: 10.1038/nm1710
52. Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J Infect Dis*. 2004;190:624–31. doi: 10.1086/422329
53. Kelly MN, Kolls JK, Happel K, et al. Interleukin-17/interleukin-17 receptor-mediated signaling is important for generation of an optimal polymorphonuclear response against *Toxoplasma gondii* infection. *Infect Immun*. 2005;73(1):617–21. doi: 10.1128/IAI.73.1.617-621.2005
54. Weaver CT, Hatton RD, Hangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Ann Rev Immunol*. 2007;25:821–52. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557
55. Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, et al. Th17 expansion in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): the role of disease activity, immune regulation and therapy. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R227. doi: 10.1186/ar4066
56. Fagin U, Csernok E, Muller A, et al. Distinct proteinase 3-induced cytokine patterns in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:57–62.

57. Abdulhad WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2196–205. doi: 10.1002/art.23557
58. Мазуров ВИ, Долгих СВ. Диагностическая значимость биологических маркеров при первичных системных некротизирующих васкулитах. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010;1(2):4–8 [Mazurov VI, Dolgikh SV. The diagnostic value of biomarkers in primary systemic necrotizing vasculitis. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi meditsinskoi akademii poslediplomnogo obrazovaniya.* 2010;1(2):4–8 (In Russ.)].
59. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann G, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2010;9(11):785–92. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.003
60. Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-Cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010;121:906–15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872903
61. Miossec P. Interleukin-17 and Th17 cells: From adult to juvenile arthritis – now it is serious! *Arthritis Rheum.* 2011;63:2168–71. doi: 10.1002/art.30331
62. Von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21:463–9. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.003
63. Yang J, Chu Y, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1472–83. doi: 10.1002/art.24499
64. Brentano F, Ospelt C, Stanczyk J, et al. Abundant expression of the interleukin (IL) 23 subunit p19, but low levels of bioactive IL23 in the rheumatoid synovium: Differential expression and Toll-like receptor-(TLR) dependent regulation of the IL23 subunits, p19 and p40, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):143–50. doi: 10.1136/ard.2007.082081
65. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, et al. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2001;3:168–77. doi: 10.1186/ar294
66. Dalila AS, Mohd Said MS, Shaharir SS, et al. Interleukin-23 and its correlation with disease activity, joint damage, and functional disability in rheumatoid arthritis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014;30(7):337–42. doi: 10.1016/j.kjms.2014.02.010
67. Wang X, Lin Z, Wei Q, et al. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009;29(11):1343–7. doi: 10.1007/s00296-009-0883-x
68. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(2):269–73. doi: 10.1007/s10067-010-1647-4
69. Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(7):303–8. doi: 10.1016/j.jcma.2012.05.006
70. Gheita TA, El Gazzar II, El-Fishawy HS, et al. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results. *Clin Rheumatol.* 2014;33(5):713–7. doi: 10.1007/s10067-013-2469-y
71. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, et al. Th1 and Th17 cytokines drive Takayasu Arteritis inflammation. *Arthritis Rheum.* 2015 Jan 20. doi: 10.1002/art.39037 [Epub ahead of print].
72. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):43–9. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833ee946
73. Xia L, Li B, Shen H, Lu J. Interleukin-27 and interleukin-23 in patients with systemic lupus erythematosus: possible role in lupus nephritis. *Scand J Rheumatol.* 2015;6:1–6. doi: 10.3109/03009742.2014.962080
74. Huang X, Hua J, Shen N, et al. Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients. *Mod Rheumatol.* 2007;17:220–3. doi: 10.3109/s10165-007-0568-9
75. Puwiprom H, Hirankarn N, Sodsa P, et al. Increased interleukin-23 receptor(+) T cells in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:215. doi: 10.1186/ar3194
76. Ruggeri RM, Saitta S, Cristani M, et al. Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J.* 2014;61(4):359–63. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0484
77. Chen JM, Jiang GX, Li QW, et al. Increased serum levels of interleukin-18, -23 and -17 in chinese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(5–6):321–9. doi: 10.1159/000360606
78. Vaccaro M, Cannavo SP, Imbesi S, et al. Increased serum levels of interleukin-23 circulating in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Int J Dermatol.* 2014 Nov 27. doi: 10.1111/ijd.12392 [Epub ahead of print].
79. Leonardi S, Cuppari C, Manti S, et al. Serum interleukin 17, interleukin 23, and interleukin 10 values in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS): Association with clinical severity and phenotype. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(1):74–81. doi: 10.2500/aap.2015.36.3808
80. Yu C, Gong X, Yang Q, et al. The serum IL-23 level predicts the response to pegylated interferon therapy in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2014 Oct 14; doi: 10.1111/liv.12701 [Epub ahead of print].
81. Ashrafi Hafez A, Ahmadi Vasmehjani A, Baharlou R, et al. Analytical assessment of interleukin-23 and -27 cytokines in healthy people and patients with hepatitis C virus infection (genotypes 1 and 3a). *Hepat Mon.* 2014 Sep 27;14(9):e21000. doi: 10.5812/hepatmon.21000
82. Jia R, Tang M, Qiu L, et al. Increased Interleukin-23/17 Axis and C-reactive protein are associated with severity of acute pancreatitis in patients. *Pancreas.* 2015;44(2):321–5. doi: 10.1097/MPA.0000000000000284
83. Wong CK, Lit LC, Tam LS, et al. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol.* 2008;127:385–93. doi: 10.1016/j.clim.2008.01.019
84. Alibaz-Oner F, Yentü r SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Dec 1 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25436391.
85. Du J, Li Z, Shi J, Bi L. Associations between serum interleukin-23 levels and clinical characteristics in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res.* 2014;42(5):1123–30. doi: 10.1177/0300060513509130
86. Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, et al. Th17 expansion in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): the role of disease activity, immune regulation and therapy. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):R227. doi: 10.1186/ar4066

Ассоциация полиморфизма гена интерлейкина 1 β с постменопаузальным остеопорозом у женщин в российской популяции

Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Торопцова Н.В.

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

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

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов;
mekry@yandex.ru

Contact:
Mikhail Krylov;
mekry@yandex.ru

Поступила 16.02.15

Интерлейкин 1 β (ИЛ1 β) является потенциальным стимулятором костной резорбции. Антагонист рецептора ИЛ1 β (ИЛ1РА) представляет собой естественный ингибитор биологических эффектов ИЛ1 β .

Цель — изучить распределение частот полиморфизмов генов *ИЛ1 β* и *ИЛ1РА* и их связь с минеральной плотностью кости (МПК) у женщин с первичным остеопорозом (ОП).

Материал и методы. Изучено распределение частот генотипов полиморфизма (-511С/Т) гена *ИЛ1 β* и частот генотипов полиморфизма гена *ИЛ1РА*, связанного с количеством варьируемых тандемных повторов (ВТП), среди 254 женщин с ОП и 214 здоровых женщин.

Результаты и обсуждение. Носители (-511СТ) генотипа гена *ИЛ1 β* среди больных с ОП встречались несколько чаще (53,0%), чем в контрольной группе (43,4%), однако различия недостоверны. Риск развития ОП у них был в 1,5 раза выше, чем у носителей других генотипов (отношение шансов — 1,49, доверительный интервал — 1,02–2,18; $p=0,041$). Пациентки — носители Т-аллеля (СТ- и ТТ-генотипы) гена *ИЛ1 β* имели достоверно более низкую МПК позвоночника (L_{1-IV}), чем пациентки, не имеющие этого аллеля (СС-генотип; $p=0,011$). Не обнаружено различий в распределении частот полиморфизма гена *ИЛ1РА*, связанного с количеством ВТП, между больными и контролем. В группе больных ОП носители редкого варианта А1А3 гена *ИЛ1РА* (3,1%) имели достоверно более высокие значения МПК шейки бедра ($0,698 \pm 0,064$ г/см²) по сравнению с носителями вариантов А1А1, А1А2 и А2А2 ($0,613 \pm 0,078$; $0,607 \pm 0,082$ и $0,615 \pm 0,064$ г/см²; $p=0,003$, $p=0,003$ и $p=0,002$ соответственно).

Выводы. (-511С/Т) полиморфизм гена *ИЛ1 β* ассоциируется со сниженной МПК позвоночника, а вариант А1А3 гена *ИЛ1РА* — с более высокой МПК шейки бедра.

Ключевые слова: цитокины; остеопороз; полиморфизм; минеральная плотность кости.

Для ссылки: Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Ассоциация полиморфизма гена интерлейкина 1 β с постменопаузальным остеопорозом у женщин в российской популяции. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):502–5.

ASSOCIATION OF INTERLEUKIN-1 β GENE POLYMORPHISM WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS IN WOMEN IN THE RUSSIAN POPULATION Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Yu., Toroptsova N.V.

Interleukin-1 β (IL-1 β) is a potential stimulant of bone resorption. IL-1 β receptor antagonist (IL-1RA) is a natural inhibitor of the biological effects of IL-1 β .

Objective: to study the frequency distribution of polymorphisms in the *IL-1 β* and *IL-1RA* genes and their association with bone mineral density (BMD) in women with primary osteoporosis (OP).

Subjects and methods. The distribution of genotype frequency of *IL-1 β* (-511C/T) polymorphism and that of IL-1RA 511C/T polymorphism that is associated with the number of variable tandem repeats (VTR), were investigated in 254 women with OP and 214 healthy women.

Results and discussion. IL-1 β (-511C/T) genotype carriers were encountered somewhat more frequently among the patients with OP (53.0%) than in the control group (43.4%); however, the differences were insignificant. In these carriers, the risk of OP was 1.5-fold higher than that in those of other genotypes (odds ratio, 1.49; confidence interval, 1.02–2.18; $p=0.041$). The patients who were IL-1 β T allele (CT- and TT-genotype) carriers had a significantly lower spine (L_{1-IV}) BMD than those who had not this allele (CC-genotype; $p=0.011$). The patients and the controls showed no differences in the frequency distribution of IL-1RA gene polymorphism associated with the number of VTR. In the OP group, the carriers of the rare genotype A1A3 in the IL-1RA gene (3.1%) had significantly higher femoral neck BMD (0.698 ± 0.064 g/cm²) than those of the A1A1, A1A2 and A2A2 genotypes (0.613 ± 0.078 ; 0.607 ± 0.082 and 0.615 ± 0.064 g/cm²; $p=0.003$, $p=0.003$, and $p=0.002$, respectively).

Conclusion. IL-1 β (-511C/T) polymorphism is associated with lower spine BMD and IL-1RA A1A3 genotype polymorphism is related to higher femoral neck BMD.

Key words: cytokines; osteoporosis; polymorphism; bone mineral density.

For reference: Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Association of interleukin-1 β gene polymorphism with postmenopausal osteoporosis in women in the Russian population. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):502–5.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-502-505>

Введение

Остеопороз (ОП), по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний

пожилых людей наряду с инфарктом миокарда, онкологической патологией и внезапной смертью и занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения [1]. ОП является системным хро-

ническим заболеванием из группы остеопатий, которое характеризуется низкой минеральной плотностью кости (МПК) и нарушением ее микроархитектуры. Потеря костной массы приводит к повышенной хрупкости костей и увеличивает риск развития переломов, которые обычно происходят в телах позвонков, бедре, голени и запястье. Показано, что у взрослых людей вариабельность костной массы на 60–80% определяется генетическими факторами [2]. В настоящее время изучен большой спектр генов, ассоциированных с МПК и риском возникновения остеопоротических переломов [3]. Иммунная система играет важную роль в патофизиологии ОП, который развивается у женщин в период постменопаузы. Дефицит эстрогенов индуцирует системное и локальное повышение продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α), которые стимулируют остеокластогенез. Ранее было показано, что полиморфизмы генов *ИЛ1 β* и антагониста рецептора интерлейкина 1 (*ИЛ1РА*) ассоциированы с изменением МПК у женщин в постменопаузе [4]. Костеобразующие клетки – остеобласты (ОБ) – происходят из макрофагов. Рост числа ОБ и макрофагов опосредуется системой ИЛ1 [5]. Риск снижения МПК и возникновения остеопоротических переломов возрастает, если процесс резорбции костной ткани доминирует над ее образованием. Система ИЛ1 представлена тремя белками: двумя провоспалительными – ИЛ1 α и ИЛ1 β – и белком ИЛ1РА. Эти белки кодируются генами *ИЛ1 α* , *ИЛ1 β* и *ИЛ1РА* соответственно. Белки ИЛ1 α и ИЛ1 β являются потенциальными стимуляторами костной резорбции. Белок ИЛ1РА является ингибитором ИЛ1, поскольку он связывается с тем же рецептором, что и собственно ИЛ1. Гены *ИЛ1 α* и *ИЛ1 β* стимулируют пролиферацию и дифференцировку предшественников клеток резорбции – остеокластов (ОК) – в зрелые ОК [6]. J.G. Kim и соавт. [7] выявили ассоциацию между снижением костной массы и полиморфизмами гена *ИЛ1 β* у корейских женщин в постменопаузе. Ранее было показано, что полиморфизмы генов системы ИЛ1: (-889 С/Т) *ИЛ1 α* , (-511С/Т) *ИЛ1 β* и (VNTR) *ИЛ1РА* – ассоциированы с рядом заболеваний [8, 9]. В литературе описано несколько исследований по изучению возможной связи между системой ИЛ1 и ОП, однако их результаты противоречивы [10–13]. В отечественной литературе аналогичных работ до настоящего времени не было представлено. Поэтому в нашем исследовании мы решили проверить гипотезу о возможной связи вариантов генов цитокинов с риском развития ОП у женщин в постменопаузе в российской популяции. Были изучены частоты полиморфизмов генов *ИЛ1 β* и *ИЛ1РА* среди пациентов с ОП и в контрольной

группе. Кроме того, мы исследовали ассоциацию изученных полиморфизмов с МПК у женщин с ОП.

Материал и методы

В исследование включены 468 женщин; 254 из них (средний возраст $67,3 \pm 8,1$ года) вошли в основную группу. Они соответствовали критериям ВОЗ для ОП, 214 женщин (средний возраст $65,5 \pm 7,6$ года) без ОП включены в контрольную группу. Все женщины были обследованы в Центре профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение 2009–2011 гг. и подписали информированное согласие. Всем участницам была проведена денситометрия поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}) и проксимального отдела шейки бедра (ШБ) с помощью денситометра Hologic QDR 4500. Диагноз постменопаузального ОП ставился при снижении МПК хотя бы в одной из областей измерения на $-2,5 \pm SD$ и более по Т-критерию при отсутствии других заболеваний и использования лекарственных препаратов, влияющих на костный обмен (онкологические заболевания с метастазированием в кости, эндокринные и воспалительные ревматические болезни, прием глюкокортикоидов). У всех участниц были взяты образцы крови. ДНК выделена из крови солевым методом [14]. Полиморфизм (-511С/Т) гена *ИЛ1 β* был изучен с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестриктных фрагментов (ПДРФ). Полиморфизм гена *ИЛ1РА*, ассоциированный с количеством вариабельных tandemных повторов (ВТП) размером 86 пар оснований (п.о.), был изучен с помощью ПЦР и последующего электрофореза в 2% агарозном геле. В качестве праймеров использовали олигонуклеотиды, синтезированные в компании «Синтол» (Москва). Для гидролиза ампликонов использовали эндонуклеазу Aта871 компании «СибЭнзим» (Новосибирск). Последовательность используемых олигонуклеотидов, условия амплификации и длина ампликонов приведены в табл. 1.

Частоты генотипов и аллелей сравнивались с помощью χ^2 теста. Были рассчитаны показатели отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для анализа связи полиморфизма гена *ИЛ1 β* с МПК L_{1-IV} и ШБ был использован тест ANOVA. Все данные анализировали с использованием пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты

Распределение частот генотипов *ИЛ1 β* и *ИЛ1РА* у больных ОП и в контроле соответствовало закону Харди–Вайнберга и представлено в табл. 2.

Таблица 1 Условия амплификации, используемые для определения полиморфизмов генов *ИЛ1 β* и *ИЛ1РА*

Ген (полиморфизм)	Праймеры (5'-3')	Температура отжига	Тип полиморфизма	Аллели
<i>ИЛ1β</i> (-511С/Т)	Прямой – TGGCATTGATCTGGTTCATC Обратный – GTTTAGGATCTTCCCACTT	55 °C	ПДРФ	С = резанный фрагмент (190 п.о. + 115 п.о.) Т = интактный фрагмент (305 п.о.)
<i>ИЛ1РА</i> (ВТП)	Прямой – CTCAGCAACACTCCTAT Обратный – TCCTGGTCTGCAGGTAA	60 °C	ВТП	A1 = 4 повтора (410 п.о.) A2 = 2 повтора (240 п.о.) A3 = 5 повторов (500 п.о.) A4 = 3 повтора (325 п.о.) A5 = 6 повторов (595 п.о.)

Примечание. ВТП – количество вариабельных tandemных повторов размером 86 п.о.

Носители генотипа (-511СТ) гена *ИЛ1β* несколько чаще встречались среди больных ОП, чем среди лиц контрольной группы (53 и 43,4% соответственно), однако эти различия были недостоверны. При наличии генотипа (-511СТ) ОП развивался в 1,5 раза чаще, чем у носителей остальных генотипов (-511СС и -511ТТ) (ОШ=1,49; 95% ДИ 1,02–2,18; $p=0,041$). Распределение генотипов и аллелей гена *ИЛ1РА* среди больных ОП и в контрольной группе было сходным ($p=0,79$ и $p=0,59$ соответственно). Не выявлено достоверных различий по возрасту и индексу массы тела при наличии и отсутствии аллеля Т полиморфизма (-511С/Т) гена *ИЛ1β* и генетических (ВТП) вариантов гена *ИЛ1РА*. У носителей хотя бы одной дозы аллеля Т МПК L_{1-IV} была достоверно ниже, чем при его отсутствии ($p=0,014$). В то же время МПК ШБ в этих группах больных существенно не различалась (табл. 3).

Таблица 2 Распределение частот полиморфизма (-511С/Т) гена *ИЛ1β* и полиморфизма VNTR гена *ИЛ1РА* среди больных ОП и в контроле, n (%)

Ген (полиморфизм) генотипы	Аллели	Больные	Контроль
<i>ИЛ1β</i>		$n=259$ (100)	$n=212$ (100)
(-511СС)		97 (37,4)	93 (43,9)
(-511СТ)		138 (53,3)	92 (43,4)
(-511ТТ)		24 (9,3)	27 (12,7)
		$2n=518$	$2n=424$
	С	338 (65,3)	278 (65,6)
	Т	180 (34,7)	146 (34,4)
<i>ИЛ1РА</i> VNTR		$n=254$ (100)	$n=214$ (100)
(A1A1)		127 (50,0)	99 (46,3)
(A1A2)		86 (33,8)	74 (34,6)
(A1A3)		8 (3,1)	9 (4,2)
(A2A2)		33 (13,0)	32 (14,9)
		$2n=508$	$2n=428$
	A1	348 (68,5)	281 (65,6)
	A2	86 (29,9)	138 (32,2)
	A3	8 (1,6)	9 (2,2)

Примечание. VNTR – генотипы, ассоциированные с разным количеством повторов из 86 п.о.

Таблица 3 МПК, г/см² ($M \pm SD$), у больных ОП при наличии и отсутствии аллеля Т полиморфизма (-511С/Т) гена *ИЛ1β*

Показатель	Носители аллеля Т ($n=162$)	Аллель отсутствует ($n=97$)	p
МПК L_{1-IV}	$0,705 \pm 0,069$	$0,730 \pm 0,087$	0,011
МПК ШБ	$0,616 \pm 0,078$	$0,619 \pm 0,073$	

Таблица 4 Средние показатели МПК позвоночника и ШБ, г/см² ($M \pm SD$), в зависимости от генетических вариантов гена *ИЛ1РА*

Ген (полиморфизм)	МПК L_{1-IV}	p	МПК ШБ	p
<i>ИЛ1РА</i>				
(A1A1)	$0,724 \pm 0,090$	0,51	$0,613 \pm 0,078$	0,030*
(A1A2)	$0,704 \pm 0,072$	0,12	$0,607 \pm 0,082$	0,029*
(A1A3)	$0,745 \pm 0,038$		$0,698 \pm 0,059$	
(A2A2)	$0,703 \pm 0,059$	0,062	$0,615 \pm 0,064$	0,019*

Примечание. * – в сравнении с МПК ШБ для (A1A3).

В табл. 4 представлены средние показатели МПК L_{1-IV} и ШБ в зависимости от носительства четырех выявленных генотипов гена *ИЛ1РА* в группе больных ОП.

У носителей редкого гетерозиготного варианта A1A3 гена *ИЛ1РА* (3,1%) МПК ШБ была достоверно выше ($0,698 \pm 0,059$ г/см²), чем у носителей генотипов A1A1, A1A2 и A2A2 ($0,613 \pm 0,078$; $0,607 \pm 0,082$ и $0,615 \pm 0,064$ г/см²; $p=0,003$, $p=0,003$ и $p=0,002$ соответственно). Не выявлено статистически достоверных различий в МПК L_{1-IV} при наличии и отсутствии этих генотипов, однако была отмечена тенденция связи генотипа A1A3 с более высокой МПК L_{1-IV} по сравнению с носителями генотипа A2A2.

Обсуждение

ОП – одно из наиболее распространенных заболеваний пожилых людей. В основе его патогенеза лежит взаимодействие генетических и средовых факторов. ОП является полигенным заболеванием, развитие которого связано с влиянием на процессы костного ремоделирования значительного числа генов. К ним относятся гены гормонов и их рецепторы, такие как рецептор витамина D, рецептор эстрогена; цитокины и их рецепторы – такие как ИЛ1α, ИЛ1β, ИЛ1РА и трансформирующий фактор роста β1. Среди генетических факторов, участвующих в патогенезе ОП, системе ИЛ1 отводится важная роль в модуляции роста клеток, осуществляющих костную резорбцию у женщин в постменопаузе [15]. Белки ИЛ1α и ИЛ1β связываются с рецепторами ИЛ1 на поверхности клеток крови и инициируют каскад сигналов, который приводит к стимуляции воспалительного ответа и костной резорбции. С рецептором ИЛ1 также связывается белок ИЛ1РА, который конкурирует с ИЛ1 и блокирует его действие.

В нашем исследовании частота генотипа (-511С/Т) гена *ИЛ1β* у женщин в постменопаузе с ОП была достоверно выше, чем в контроле. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования тайваньских женщин с ОП [12]. Сходные данные приведены в работе А. Nemetz и соавт. [13], которые показали наличие ассоциации между аллельными вариантами гена *ИЛ1β* и сниженной костной массой у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Близкие к нашим данным частоты полиморфизма гена *ИЛ1РА* были выявлены В.Л. Langdahl и соавт. [11] у женщин с ОП. В этом исследовании авторы показали связь между количеством копий аллеля А2 и сниженной костной массой позвоночника. В нашей выборке при наличии А1 и А2 МПК ШБ была ниже, чем у носителей редкого аллеля А3. Противоположные результаты были получены в корейской группе больных и венгерской выборке женщин с ОП [7, 10]. Авторы не нашли различий по МПК и уровню костных биомаркеров при наличии различных полиморфных вариантов гена *ИЛ1РА*. Следует отметить, что в азиатской популяции наблюдается высокая частота аллеля А1 (до 90%). У болгарских женщин с постменопаузальным ОП она также высокая и достигает 95% [16]. В этой группе отмечалось некоторое снижение МПК предплечья у носителей гомозиготного генотипа A1A1 по сравнению с носителями A2A2, но различия не достигали статистической значимости. Кроме этого, болгарские коллеги наблюдали достоверную связь носительства A1A1 с повышенным

уровнем деоксипиридинолина в моче и остеокальцина в сыворотке по сравнению с носителями A2A2.

Таким образом, в настоящем исследовании мы впервые на когорте российских женщин с постменопаузальным ОП показали, что наличие хотя бы одной дозы аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) гена *IL1β* достоверно связано со снижением МПК L_{1-IV} , что может являться одним из факторов риска развития остеопоротических переломов. Носительство аллелей А1 и А2 гена *IL1РА* ассоциировано со сниженной МПК ШБ. Скрининг (-511С/Т) полиморфизма гена *IL1β* и генетических вариантов ВТП гена *IL1РА* позволяет выявлять повышенный риск уменьшения костной массы и возникновения последующих переломов уже в на-

чале заболевания, что дает возможность своевременно назначать эффективную антирезорбтивную терапию.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization Study Group. Assessment of fracture risk and its application for screening, for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO; 1994.
2. Rosen CJ, Beamer WG, Donahue LR, et al. Defining the genetics of osteoporosis: Using the mouse to understand man. *Osteoporosis Int.* 2001;12:803–10. doi: 10.1007/s001980170030
3. Untertlinden AG, van Meurs JB, Rivadeneira F, et al. Identifying genetic risk factors for osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6:16–26.
4. Ralston SH, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Dev.* 2006;20:2492–506. doi: 10.1101/gad.1449506
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362:801–9. doi: 10.1038/362801a0
6. Romas E, Martin TJ. Cytokines in the pathogenesis of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1997;7:S47–3. doi: 10.1007/BF03194342
7. Kim JG, Ku SY, Lim KS, et al. Cytokine production by whole blood cells: Relationship to interleukin gene polymorphism and bone mass. *J Korean Med Sci.* 2005;20:1017–22. doi: 10.3346/jkms.2005.20.6.1017
8. Al Moundhri MS, Al Nabhani M, Al Bahrani B, et al. Interleukin-1beta gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms and gastric cancer risk in an Omani Arab population. *Gastric Cancer.* 2006;9:284–90. doi: 10.1007/s10120-006-0392-5
9. Tarlow JK, Blakemore AI, Lennard A, et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet.* 1993;91:403–4. doi: 10.1007/BF00217368
10. Bajnok E, Takacs I, Vargha P, et al. Lack of association between interleukin-1 receptor antagonist protein gene polymorphism and bone mineral density in Hungarian postmenopausal women. *Bone.* 2000;27:559–62. doi: 10.1016/S8756-3282(00)00360-4
11. Langdahl BL, Lokke E, Carsyens M, et al. Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1-receptor antagonist gene but not with polymorphism in the interleukin-1 gene. *J Bone Miner Res.* 2000;15: 402–14. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.3.402
12. Chen HY, Chen WC, Wu MC, et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in postmenopausal women: Correlation to bone mineral density and susceptibility to osteoporosis. *Maturitas.* 2003;44:49–54. doi: 10.1016/S0378-5122(02)00313-4
13. Nemetz A, Toth M, Garcia-Gonzalez MA, et al. Allelic variation at the interleukin 1beta gene is associated with decreased bone mass in patients with inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2001;49:644–9. doi: 10.1136/gut.49.5.644
14. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16:12–5. doi: 10.1093/nar/16.3.1215
15. Hustmyer FG, Wallker E, Yu XP, et al. Cytokine production and surface antigen expression by peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1993;8:51–9. doi: 10.1002/jbmr.5650080108
16. Ivanova JT, Boyanov MA, Tochev AK Polymorphisms of the human IL-1 receptor antagonist gene and forearm bone mineral density in postmenopausal women. *Ind J Endocrinol Metab.* 2012;16(4):580–6.

Эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите – зависимость от суммарной дозы препарата

Аронова Е.С., Лукина Г.В., Сигидин Я.А.

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

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

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова;
eugpozd@mail.ru

Contact:
Evgenia Aronova;
eugpozd@mail.ru

Поступила 03.04.14

Цель — проанализировать зависимость клинического и антидеструктивного эффекта инфликсимаба (ИНФ) от его суммарной дозы у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В годичное исследование были включены 135 больных с достоверным РА. Всем пациентам назначался ИНФ в дозе 3 мг/кг по стандартной схеме: первая инфузия, через 2 нед — вторая, еще через 4 нед — третья и далее каждые 8 нед. Во время каждого визита определяли число болезненных и припухших суставов, уровень С-реактивного белка и СОЭ, заполняли опросник HAQ. В качестве первичного критерия терапевтического эффекта ИНФ использовалась динамика DAS28. Оценка деструкции суставов проводилась по методу Sharp в модификации Van der Heijde. Все больные были обследованы согласно протоколу перед каждой инфузией ИНФ. Результат у всех пациентов оценивался на 54-й неделе от начала лечения (в том числе у не завершивших годовой курс терапии ИНФ). В соответствии с суммарной дозой ИНФ больные были разделены на три группы: 1) получившие ≤ 4 инфузий (низкая доза, $n=63$); 2) получившие 5–7 инфузий (средняя доза, $n=31$); 3) получившие ≥ 8 инфузий (полная доза, $n=41$). Пациенты 1-й группы получили в среднем 2,5 инфузии ИНФ, 2-й группы — 5,8, 3-й группы — 8,8.

Результаты. В начале исследования у большинства больных отмечалась высокая активность (DAS28 $> 5,1$): в 1-й группе — у 69%, во 2-й — у 86,6%, в 3-й — у 62,1% больных. У всех пациентов наблюдалось быстрое (уже на 14-й неделе лечения) и достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА. Уменьшение активности по сравнению с ее исходным уровнем оставалось достоверным также через 54 нед после начала лечения. В 3-й группе к концу наблюдения отмечалось больше больных с низкой активностью (включая пациентов в состоянии ремиссии по DAS28), чем в остальных группах (53,9% по сравнению с 27,3 и 50% в 1-й и 2-й группах соответственно). Наибольший процент пациентов с высокой активностью при завершении терапии отмечен в 1-й группе (36,4%). Количество ремиссий во 2-й и 3-й группах оказалось сопоставимым (28,6 и 23,1% соответственно), а в 1-й оно было ниже (18,2%). У пациентов 1-й группы отмечалось достоверно более выраженное рентгенологическое прогрессирование, чем у больных двух других групп.

Заключение. Низкая суммарная доза ИНФ способна вызвать у части больных РА длительный клинический эффект, но существенно не тормозит суставную деструкцию. Между больными, получившими средние и полные дозы этого препарата, достоверных различий в выраженности клинического эффекта и степени рентгенологического прогрессирования не обнаружено.

Ключевые слова: инфликсимаб; нежелательные реакции; ревматоидный артрит; рентгенологическое прогрессирование.

Для ссылки: Аронова ЕС, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите — зависимость от суммарной дозы препарата. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):506–11.

EFFICACY OF INFLIXIMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A RELATIONSHIP TO THE TOTAL DOSE OF THE DRUG

Aronova E.S., Lukina G.V., Sigidin Ya.A.

Objective: to analyze the relationship of the clinical and antidestructive effect of infliximab (INF) to its total dose in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. A one-year investigation included 135 patients with RA. All patients received INF 3 mg/kg at weeks 0, 2, 4 and then every 8 weeks. During each visit, the number of tender and swollen joints, C-reactive protein level, and erythrocyte sedimentation rate were determined and the Health Assessment Questionnaire (HAQ) was filled out. DAS-28 changes were used to assess therapeutic effect of INF. Joint destruction was evaluated by the Sharp method modified by van der Heijde. All patients were examined according to the protocol before each INF infusion. The result of INF therapy was assessed at week 54 in all patients (including in those who had not completed a one-year INF therapy cycle). According to the total dose of INF, the patients were divided into three groups: 1) ≤ 4 infusions (low-dose, $n = 63$); 2) 5–7 infusions (medium-dose, $n = 31$); 3) ≥ 8 infusions (full-dose, $n = 41$). Group 1 received an average of 2.5 INF infusions; Group 2 and 3 — 5.8 and 8.8 infusions, respectively.

Results. Baseline high disease activity (DAS28 > 5.1) was noted in the majority of the patients: 69% in Group 1, 86.6% in Group 2, and 62.1% in Group 3. All the patients showed a prompt (just at 14 weeks of treatment) and significant ($p < 0.05$) decrease of RA activity. This reduction remained significant at week 54. By the end of follow-up there were more patients with low disease activity (including those with DAS28 remission) in Group 3 than the other groups (53.9% versus 27.3 and 50% in Groups 1 and 2, respectively). After the completion of therapy, the highest percentage of patients with high disease activity was seen in Group 1 (36.4%). The number of remissions was comparable in Groups 2 and 3 (28.6 and 23.1%, respectively) and smaller in Group 1 (18.2%). Significantly more obvious radiographic disease progression was noted in Group 1 than in the two

other groups.

Conclusion. The lower total dose of INF can cause a long-lasting clinical effect in some patients with RA, but it does not substantially suppress joint destruction. There were no significant differences between patients receiving medium and full doses of this drug in and the degree of radiographic disease progression.

Key words: infliximab; adverse reactions; rheumatoid arthritis; radiographic progression.

For reference: Aronova ES, Lukina GV, Sigidin YaA. Efficacy of infliximab in rheumatoid arthritis: A relationship to the total dose of the drug. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):506–11.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-506-511>

Разработка и внедрение в практику методов генно-инженерной биологической терапии является одним из важнейших достижений современной ревматологии. Наиболее широкое признание среди методов биологического лечения ревматоидного артрита (РА) в наши дни нашла антицитокиновая терапия, и прежде всего – нейтрализация фактора некроза опухоли α (ФНО α) [1–7]. Первым терапевтическим препаратом, блокирующим действие этого цитокина, оказался инфликсимаб (ИНФ), представляющий собой химерное моноклональное антитело к ФНО α , состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% – из мышиного. В настоящее время этот препарат широко используется в зарубежной и отечественной терапевтической практике [8–15]. Согласно данным литературы, назначение ИНФ на фоне ранее неэффективного метотрексата (МТ) приводит к уменьшению клинических и лабораторных признаков активности РА и к выраженному торможению суставной деструкции [16–22]. При продолжающемся назначении ИНФ его лечебный эффект нередко сохраняется в течение 5 лет и более. Однако в литературе имеются лишь единичные работы, в которых изучалась возможность сохранения его лечебного и особенно антидеструктивного действия после отмены препарата и связи этого действия с суммарной дозой ИНФ. Так, М. Quinn и соавт. [23], V. Vejaano и соавт. [24] нашли, что даже через год после отмены ИНФ у пациентов с РА по данным магнитно-резонансной терапии (МРТ) отмечалось меньшее количество синовитов по сравнению с контрольной группой.

Целью нашего исследования являлся анализ зависимости терапевтического и антидеструктивного эффекта ИНФ от его суммарной дозы за год лечения у больных РА.

Материал и методы

В исследование включено 135 пациентов (114 женщин и 21 мужчина) с РА, достоверным по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). У всех больных до включения в исследование была неэффективной предшествующая терапия, состоявшая из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 105 пациентов получали МТ 7,5–25 мг/нед (в среднем 10,8 мг/нед) и 23 пациента – другие БПВП, в том числе лефлуномид 20 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут, плаквенил 200 мг/сут, а также их комбинации. Семи больным ИНФ назначался без сопутствующих БПВП. 69 пациентов, помимо ИНФ, получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $6,9 \pm 2,9$ мг/сут в пересчете на преднизолон.

Пациенты были разделены на три группы: 1) получившие ≤ 4 инфузий ИНФ ($n=63$); 2) получившие 5–7 инфузий ($n=31$); 3) получившие ≥ 8 инфузий ($n=41$).

Пациенты 1-й группы получили в среднем 2,5 инфузии; 2-й группы – 5,8; 3-й группы – 8,8.

Клиническое и лабораторное обследование проводилось перед каждым введением ИНФ и через 1 год после начала терапии. Эффективность лечения оценивалась через 14, 22 и 54 нед. В качестве первичного критерия оценки терапевтического эффекта ИНФ использовалась динамика DAS28.

При клиническом исследовании определялось число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов; оценивались признаки системных проявлений.

Лабораторное обследование включало общий клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, общий анализ мочи.

Для оценки прогрессирования суставной деструкции по методу Sharp в модификации van der Heijde проводилось сравнение рентгенограмм кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции до лечения и через 12 мес после его начала.

Кроме того, всем пациентам перед началом терапии и далее каждые 6 мес (а также спустя 6 мес после последнего введения ИНФ, если полный годовой курс лечения не был завершен) проводилась проба Манту. Рентгенография органов грудной клетки использовалась для контроля безопасности препарата при первом визите, через 6 мес и через 1 год после начала лечения.

Полный 12-месячный период наблюдения завершился 75 больных; 30 пациентов выбыли из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью препарата и еще 30 – в связи с административными причинами.

Результаты

По основным клиническим и демографическим показателям достоверных различий между группами не было. В начале исследования высокая активность РА ($\text{DAS28} > 5,1$) отмечалась в каждой группе у большинства пациентов: в 1-й группе – у 69%, во 2-й – у 86,6%, в 3-й – у 62,1%. Умеренная активность ($3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$) встретилась в 1-й группе у 31% больных, во 2-й – у 13,4%, в 3-й – у 37,9%.

После назначения ИНФ у всех больных отмечалось быстрое (уже на 14-й неделе лечения) и достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА (рис. 1).

Уменьшение активности заболевания по сравнению с ее исходным уровнем оставалось достоверным также через 54 нед после начала лечения. Таким образом, даже небольшая общая доза ИНФ, полученная только в течение первых 3 мес (1-я группа), обеспечивала отчетливый терапевтический эффект, сохранявшийся через год после начала терапии. Этот эффект, однако, не был столь выраженным, как у получивших более высокие дозы препарата (DAS28 к концу наблюдения в 1-й группе был достоверно выше, чем в двух других).

Между 2-й и 3-й группами достоверного различия в этот период наблюдения не выявлено. Это свидетельст-

ует о том, что в течение первого года наблюдения увеличение суммарной дозы ИНФ приводит к более выраженному снижению активности ревматоидного процесса, но лишь до определенного предела: при получении большими как полного годового курса ИНФ, так и «средней» суммарной дозы препарата получен одинаковый эффект. Эта же закономерность прослеживается при дифференцированной оценке активности РА внутри каждой группы (рис. 2).

Через 54 нед после начала лечения наибольшая доля пациентов с высокой лабораторной активностью отмечалась в 1-й группе, получившей ≤ 4 инфузий ИНФ. Число больных с низкой активностью было минималь-

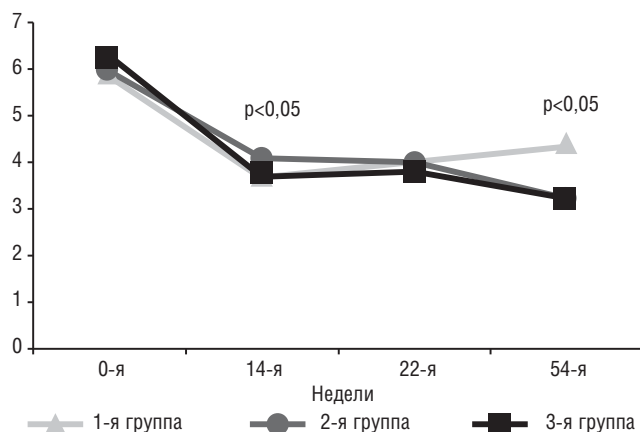


Рис. 1. Динамика DAS28 в течение года наблюдения

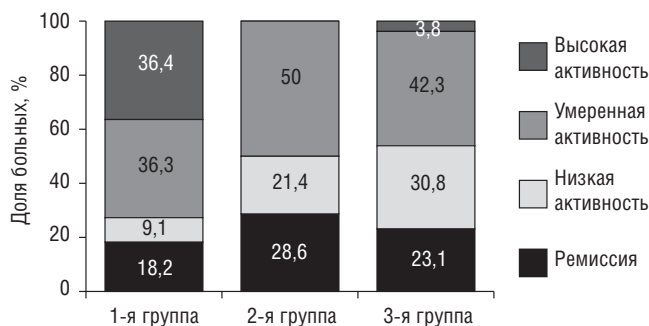


Рис. 2. Активность РА по DAS28 в исследуемых группах через 54 нед наблюдения

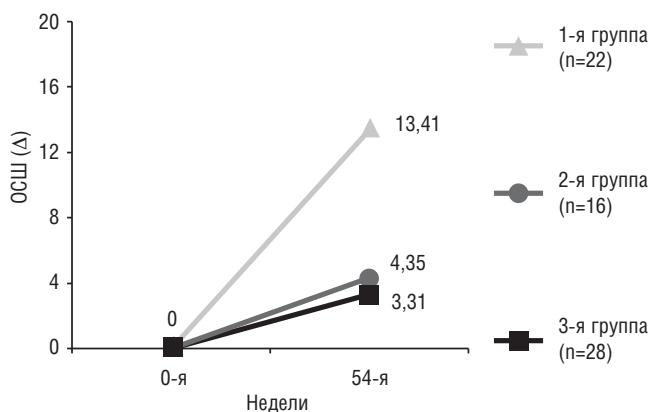


Рис. 3. Рентгенологическая динамика (Δ) по ОСШ за 12 мес в зависимости от суммарной дозы ИНФ

ным в 1-й группе и максимальным — в 3-й, т. е. нарастало по мере повышения суммарной дозы препарата. Количество ремиссий во 2-й и 3-й группах оказалось сопоставимым, в то время как в 1-й группе оно было заметно ниже.

Мы специально рассмотрели 4 пациентов 1-й группы, получивших низкую дозу ИНФ, но сохранивших, тем не менее, состояние ремиссии через 54 нед наблюдения. Давность РА у них составляла $1,73 \pm 0,68$ года ($M \pm \sigma$), исходный DAS28 — $3,92 \pm 1,05$. Трое из них получили по 4 инфузии ИНФ, один — две инфузии. Через 14 нед после начала терапии у троих из 4 пациентов получен хороший и у одного — удовлетворительный эффект по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR). Таким образом, общими признаками этой группы могут считаться ранняя стадия болезни, невысокая исходная активность РА и быстрое развитие клинического улучшения после назначения ИНФ.

Чтобы выяснить, влияет ли количество инфузий ИНФ на *темпы прогрессирования суставной деструкции*, мы рассмотрели динамику общего счета по модифицированному методу Шарпа (общий счет Шарпа — ОСШ) за 54 нед наблюдения в трех рассматриваемых группах (рис. 3).

У пациентов, получивших ≤ 4 инфузий ИНФ, отмечалось достоверно более выраженное рентгенологическое прогрессирование, чем у больных двух других групп. Таким образом, оказалось, что низкая суммарная доза ИНФ у ряда больных была способна вызвать длительный клинический эффект, но существенно не тормозила суставную деструкцию.

Между 2-й и 3-й группами достоверных различий по степени рентгенологического прогрессирования не обнаружено.

Мы проанализировали также *зависимость эффективности инфликсимаба от длительности заболевания*, сопоставив результаты лечения у пациентов с «ранним» (длительность болезни ≤ 2 лет, 55 человек) и «поздним» (длительность > 2 лет, 80 человек) РА. Наибольшие различия между этими категориями больных отмечались через 22 нед лечения. При раннем РА больных с низкой активностью к данному сроку было 50%, а при позднем — 30%; ремиссии зарегистрированы у 33,3 и 16% соответственно. Частота хороших результатов в этот период при раннем РА почти в 2 раза превышала таковую у больных поздним РА — 53 и 28% соответственно ($p < 0,05$). Через 54 нед подобных различий уже не наблюдалось. Больных с низкой активностью при раннем РА было 40%, при позднем — 41,4%; ремиссии отмечены соответственно у 20 и 17,2% ($p > 0,2$). Суммарные показатели хорошего и удовлетворительного результатов полностью совпали — 75 и 76%. Таким образом, более выраженный клинический эффект ИНФ при раннем РА был отмечен только в относительно ранний период лечения — к 22-й неделе.

В то же время назначение ИНФ больным ранним РА тормозило рентгенологическое прогрессирование достоверно более выражено, чем у пациентов с поздним РА. Примечательно, что эта закономерность наблюдалась даже при использовании малого числа инфузий (рис. 4).

Как видно из рис. 4, даже при получении низкой дозы ИНФ скорость суставной деструкции у больных ранним

РА по сравнению с поздним замедлялась в 3 раза. В связи с этим можно полагать, что антидеструктивное действие данного препарата при раннем РА реализуется в гораздо большей степени, чем при позднем.

Представлял интерес анализ терапевтического эффекта инфликсимаба в зависимости от наличия в сыворотке больных ревматоидного фактора (РФ). В процессе лечения достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА на всех этапах наблюдения регистрировалось как у РФ-позитивных, так и у РФ-негативных пациентов. Однако на 54-й неделе у серонегативных больных отмечалось достоверно более выраженное снижение DAS28 по сравнению с серопозитивными. Доля ремиссий при РФ-негативном варианте РА по сравнению с серопозитивным была в 5 раз больше (50 и 10,7% соответственно). Остальные 50% серонегативных пациентов к данному периоду наблюдения демонстрировали только низкую активность РА. Таким образом, при завершении исследования среди этих пациентов не оказалось больных с высокой и даже умеренной активностью РА. Напротив, среди серопозитивных больных на этом этапе лечения отмечался значительный процент пациентов с высокой (28,6%) и умеренной (42,9%) активностью болезни.

В начале исследования группы РФ-позитивных и РФ-негативных пациентов были сопоставимы по всем рентгенологическим показателям. Через 54 нед наблюдалась очевидная тенденция к большему торможению суставной деструкции у серонегативных больных, особенно выраженная у получивших ≤ 4 инфузий ИНФ (рис. 5).

Таким образом, даже при использовании низкой суммарной дозы ИНФ прогрессирование суставной деструкции у РФ-негативных пациентов происходило в 6 раз медленнее, чем у РФ-позитивных.

Для установления предикторов положительного лечебного действия инфликсимаба мы сопоставили эффект терапии этим препаратом с основными исходными демографическими и клинико-лабораторными показателями наших пациентов. Результат лечения оценивался по критериям EULAR на 14-й неделе наблюдения.

Предикторами хорошего ответа на назначение ИНФ у наших пациентов оказались мужской пол, небольшая давность болезни, серонегативность по РФ и относительно невысокая активность РА.

Оценка переносимости терапии инфликсимабом. Переносимость ИНФ была в основном хорошей. Нежелательные реакции (НР) зарегистрированы у 38 (28,1%) больных. Относительно частыми среди них были инфузионные реакции (снижение артериального давления на 10–20 мм рт. ст., тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 (11,1%) пациентов.

Помимо нетяжелых инфузионных реакций, НР, не потребовавшие отмены препарата, были зарегистрированы у 4 (2,9%) пациентов. У одной пациентки на фоне лечения отмечались частые инфекции верхних дыхательных путей. У другой после 7-й инфузии развился бронхит, который сопровождался *herpes labialis*, а после 9-й инфузии также эритематозной сыпью и зудом в месте введения препарата. Еще у одной пациентки после 4-й инфузии развился кандидозный стоматит, в дальнейшем не рецидивировавший, несмотря на продолжение лечения ИНФ. В одном случае у больного на шее появился локализован-

ный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший на фоне местной терапии.

Только у 19 (14,1%) больных отмечались серьезные НР, потребовавшие отмены ИНФ. Наиболее частыми из них были аллергические и анафилактические реакции ($n=8$): крапивница и выраженный кожный зуд — у двоих, значительная одышка во время введения препарата — у двоих, коллапс с появлением миалгий и усилением болей в суставах, отек Квинке, двусторонняя токсидермия в подмышечных областях, кожный васкулит в области нижней трети правой голени — по одному случаю.

Второе место по частоте занимали серьезные инфекционные осложнения, отмечавшиеся у 7 (5,2%) пациентов. У трех больных был гнойный артрит (после первой, шестой и восьмой инфузий), у одной из них — также флегмона стопы. Во всех случаях потребовались госпитализация и длительное лечение. У одной пациентки после первой инфузии ИНФ развился фурункулез. Кроме того, мы наблюдали (по одному случаю) абсцедирующую пневмонию, гнойный бронхит и гнойный бурсит I плюснефалангового сустава.

У 2 (1,5%) больных отмечалось быстрое развитие кардиальной патологии. У одной из них после первой инфузии возникла мерцательная аритмия. У другой, так-

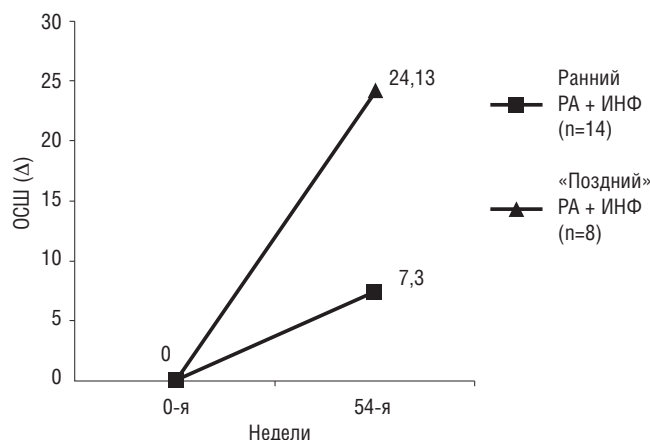


Рис. 4. Динамика суставной деструкции по ОСШ (Δ) у больных ранним и поздним РА, получивших <5 инфузий ИНФ

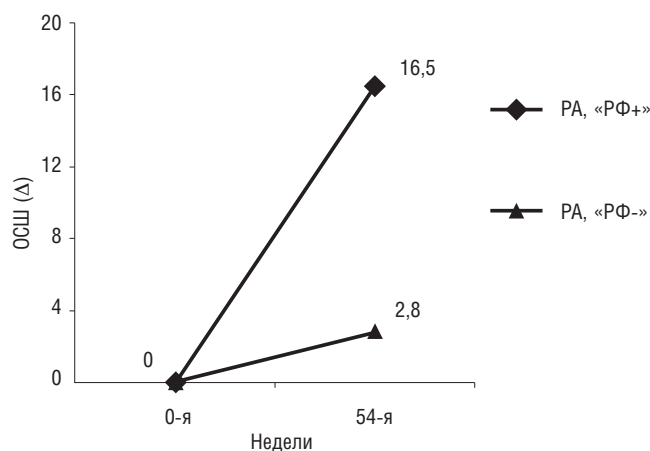


Рис. 5. Рентгенологическая динамика (Δ) у пациентов, получивших ≤ 4 инфузий ИНФ за год наблюдения, в зависимости от наличия или отсутствия РФ

же после первой инфузии, появились боли в области сердца без признаков патологии по данным электрокардиографии.

Еще в 2 (1,5%) случаях отмена ИНФ была связана с кожным поражением. У одной больной после седьмой инфузии появились псориазические бляшки в области локтевых суставов, которые в дальнейшем не прогрессировали. У другой пациентки после второй инфузии развились симметричные язвы нижних третей голени.

Одна пациентка умерла по причине, не связанной с лечением ИНФ (тяжелая почечная недостаточность вследствие вторичного амилоидоза).

Мы отдельно рассмотрели частоту возникновения НР при монотерапии ИНФ и при его сочетании с различными БПВП. Существенно большая доля НР отмечалась на фоне сочетанной терапии лефлуномидом и ИНФ (37,5%) по сравнению как с комбинацией МТ и ИНФ, так и с монотерапией ИНФ. Между монотерапией ИНФ и сочетанием ИНФ с МТ достоверных различий в частоте возникновения НР не выявлено.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что даже низкая суммарная доза ИНФ у части больных РА может вызвать длительное клиническое улучшение. Тем не менее существует определенная положительная корреляция между полученной дозой препарата и эффективностью лечения. Через 54 нед наблюдения в группе, получившей ≤ 4 инфузий ИНФ, оставался наибольший процент пациентов с высокой активностью болезни, а процент ремиссий был самым низким. Количество ремиссий в группах, получивших 5–7 и 8–9 инфузий, к этому сроку оказалось сопоставимым и существенно превышало число ремиссий в 1-й группе.

Важно отметить, что среди пациентов, получивших ≥ 5 инфузий ИНФ, через 54 нед после начала лечения было более выраженным не только клиническое улучшение, но и торможение суставной деструкции. Степень этого торможения у больных 2-й и 3-й групп не различалась. В то же время у пациентов 1-й группы, получивших < 5 инфузий ИНФ, отмечалось достоверно большее рентгенологическое прогрессирование по сравнению с другими группами. Таким образом, терапевтический эффект полных и средних доз ИНФ был сопоставим и существенно превосходил эффект малых доз. Поэтому можно заключить, что для достижения стойкого клинического улучшения и реализации антидеструктивного действия данного препарата требуется не менее 5–7 инфузий.

Возможность длительного сохранения эффекта ИНФ (хотя и без анализа его дозовой зависимости) с торможением и даже отсутствием суставной деструкции отмечалась и другими исследователями. Так, Y. Tanaka и соавт. [25] на группе из 102 больных РА обнаружили, что у этих пациентов не было рентгенологического прогрессирования в течение года после прекращения лечения ИНФ. M. van den

Broeck и соавт. [26] нашли, что из 104 больных, прекративших лечение ИНФ после достижения ремиссии, 48% возобновили эту терапию в связи с обострением РА в среднем только через 17 мес после отмены. Рентгенологического прогрессирования в течение всего времени наблюдения у них не отмечалось.

Анализ зависимости клинического эффекта ИНФ от длительности заболевания показал, что более выраженный клинический эффект препарата при раннем РА был отмечен только в относительно ранний период лечения — к 22-й неделе. К концу года наблюдения результат терапии больных ранним и поздним РА оказался одинаковым.

В то же время назначение ИНФ больным ранним РА тормозило рентгенологическое прогрессирование достоверно более выражено, чем у пациентов с поздним РА. Примечательно, что эта закономерность наблюдалась даже при использовании малого числа инфузий.

Достоверное снижение активности РА на всех этапах наблюдения регистрировалось как у РФ-позитивных, так и у РФ-негативных пациентов. Однако на 54-й неделе у серонегативных больных с высокой степенью достоверности отмечалось большее снижение DAS28, чем у серопозитивных. Число ремиссий при РФ-негативном варианте РА по сравнению с РФ-позитивным было в 5 раз больше.

Переносимость ИНФ оказалась вполне удовлетворительной. Только у 19 (14,1%) больных отмечались серьезные НР, потребовавшие отмены препарата. Наиболее опасными следует считать инфекционные (особенно гнойные) осложнения, встретившиеся у 5,2% больных.

Предикторами хорошего ответа на назначение ИНФ у наших больных оказались мужской пол, небольшая давность болезни, серонегативность по РФ и относительно невысокая активность болезни.

Резюмируя сказанное, нужно отметить, что одинаковый терапевтический и антидеструктивный эффект был получен при назначении как полного годового курса лечения ИНФ, так и средних (5–7 инфузий за год) доз препарата. Лечебное действие меньших доз (≤ 4 инфузий за год) было заметно более слабым, хотя у отдельных больных оно оказывалось выраженным и длительным. При планировании терапии ИНФ важно предусмотреть, чтобы пациенты получили не менее пяти инфузий препарата.

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

- Насонов ЕЛ. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α) в ревматологии: новые факты и идеи. Русский медицинский журнал. 2004;(12):1123–7 [Nasonov EL. The use of infliximab (monoclonal antibody to tumor necrosis factor α) in rheumatology, new facts and ideas. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;(12):1123–7 (In Russ.)].
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1051–65. doi: 10.1002/art.20159

3. Nam J, Emery P. Aspects of TNF inhibitor therapy in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010 Aug;20(4):325–30. doi: 10.1007/s10165-010-0277-7. Epub 2010 Mar 2.
4. Ackermann C, Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2007 Nov;11:1369–84. doi: 10.1517/14728222.11.11.1369
5. Karampetsou MP, Liossis SN, Sfikakis PP. TNF- α antagonists beyond approved indications: stories of success and prospects for the future. *QJM*. 2010 Dec;103(12):917–28. doi: 10.1093/qjmed/hcq152
6. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2010 Jun;10(3):308–15. doi: 10.1016/j.coph.2010.01.005
7. Arif S, Cox P, Afzali B, et al. Anti-TNF α therapy: killing two birds with one stone? *Lancet*. 2010;375:2278. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60394-7
8. Scott DL, Kingsley G. Clinical effectiveness of biologics in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2010 Apr 28;12(2):115. doi: 10.1186/ar2970 [Epub ahead of print].
9. Мазуров ВИ, Лила АМ, Жугрова ЕС. Опыт применения Ремикейда при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Русский медицинский журнал. 2004;13:700–3 [Mazurov VI, Lila AM, Zhugrova ES. Experience in the use of Remicade in certain autoimmune diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;13:700–3 (In Russ.)].
10. Коршунов НИ. Ревматоидный артрит: диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2005;14:956–63 [Korshunov NI. Rheumatoid arthritis: diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;14:956–63 (In Russ.)].
11. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum*. 1993;36:1681–90. doi: 10.1002/art.1780361206
12. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344:1125–7. doi: 10.1016/S0140-6736(94)90632-7
13. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:149–55. doi: 10.1136/ard.2003.013961
14. Van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, Breedveld FC, et al. Many early rheumatoid arthritis patients with a good clinical response to infliximab can discontinue anti-TNF- α therapy without relapse. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl III):59.
15. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:406–15. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005
16. Maini R, Patel K, Baker D, et al. Treatment with infliximab and methotrexate leads to healing of joint erosion in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(Suppl 1):97.
17. Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, et al. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3):273–9. doi: 10.1007/s10165-010-0276-8. Epub 2010 Feb 19.
18. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol*. 2008 May 21. doi: 10.3109/s10165-008-0077-5
19. Pavelka K, Gatterova J, Tegzova D, et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;25(4):540–5.
20. Güller-Yüksel M, Allaart CF, Watt I, et al. Treatment with TNF- α inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Oct;18(10):1256–62. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.011
21. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 28 Jul. doi: 10.1136/ard.2008092254
22. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis*. 2008; Jul 7 [Epub ahead of print].
23. Quinn MA, Conaghan PG, Greenstein A, et al. Sustained response in early poor prognosis RA after withdrawal of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3416.
24. Bejarano V, Conaghan PG, Quinn MA, et al. 8 years after a remission induction regime with an infliximab and methotrexate combination in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct;49(10):1971–4. doi: 10.1093/rheumatology/keq194
25. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. for the RRR study investigators. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1286–91. doi: 10.1136/ard.2009.121491. Epub 2010 Apr 1.
26. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1389–94. doi: 10.1136/ard.2010.147751.

Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение

Лисицына Т.А.¹, Вельтищев Д.Ю.²

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
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²107076 Москва, ул. Потешная, 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3, Poteshnaya St., Moscow 107076

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына; talisitsyna@rambler.ru

Contact: Tatiana Lisitsyna; talisitsyna@rambler.ru

Поступила 24.04.15



Лисицына Татьяна Андреевна,
д.м.н., ведущий
научный сотрудник
лаборатории системных
ревматических заболеваний
отдела сосудистой патологии
ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой



Вельтищев Дмитрий Юрьевич,
д.м.н., руководитель отдела
стрессовых расстройств Московского
научно-исследовательского института
психиатрии – филиала ФГБУ
«Федеральный медицинский
исследовательский центр психиатрии
и наркологии» Минздрава России.

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Определение, частота и структура психических расстройств (ПР) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ).
2. Факторы риска развития ПР у больных РЗ.
3. Патогенез ПР при РЗ.
4. Скрининг и диагностика ПР у больных РЗ.
5. Роль психологической диагностики.
6. Лечение ПР у больных РЗ.
7. Влияние ПР на прогноз РЗ.

Рассматриваются вопросы распространенности, структуры, особенностей течения психических расстройств (ПР), характерных для больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ). Подробно обсуждаются факторы риска развития ПР, их патогенез, взаимосвязь с воспалительной активностью и основными клиническими симптомами РЗ. Особое внимание уделяется вопросам диагностики и лечения ПР у больных РЗ в условиях первичной медицинской практики и ревматологических стационаров.

Ключевые слова: ревматические заболевания; депрессивные расстройства; тревожные расстройства; психоз; делирий; стрессовые факторы; воспаление; диагностика; лечение.

Для ссылки: Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):512–21.

MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES: DIAGNOSIS AND TREATMENT Lisitsyna T.A.¹, Veltishchev D.Yu.²

The paper considers the prevalence, pattern, and clinical features of mental disorders (MDs) that are characteristic of patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (RDs). It discusses in detail risk factors for MDs, their pathogenesis, association with inflammatory activity, and major clinical symptoms of RD. Particular emphasis is placed on the diagnosis and treatment of MDs in patients with RDs in primary health care facilities and at rheumatology hospitals.

Key words: rheumatic diseases; depressive disorders; anxiety disorders; psychosis; delirium; stress factors; inflammation; diagnosis; treatment.

For reference: Lisitsyna TA, Veltishchev DYU. Mental disorders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):512–21.
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-512-521>

Психическое расстройство (ПР), согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), представляет собой клинически определенную группу симптомов или поведенческих признаков, характеризующих отклонения в психической сфере, вызывающих дезадаптацию, которые не являются проявлением нормального развития или культуральных норм [1].

Частота и структура психических расстройств у больных ревматическими заболеваниями

Известно, что наиболее частыми ПР у больных хроническими соматическими заболеваниями являются тревожные и депрессивные расстройства, объединяемые в единый тревожно-депрессивный спектр (РТДС) в связи с частой перекрываемостью симптомов и общими патогенетическими механизмами. Частота РТДС у больных хроническими соматическими заболеваниями превышает таковую в общей популяции в 4–5 раз, а среди пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) – в 7–15 раз. РТДС встречаются: при ревматоидном артрите (РА) в 30–89% случаев, системной красной волчанке (СКВ) – в 50–83%, системной склеродермии (ССД) – в 36–81%; болезни Шегрена (БШ) – в 20–50% и ювенильном артрите (ЮА) – до 50% [2–6].

Особенностью РТДС при РЗ является преобладание хронических вариантов – дистимии и рекуррентного депрессивного расстройства [7, 8]. Важно то, что развитие хронических вариантов депрессивных расстройств, как правило, на несколько лет опережает дебют РЗ или совпадает с ним [3, 8]. Согласно современным представлениям депрессия больше не рассматривается лишь в качестве последствия тяжелых соматических (в данном случае – ревматических) заболеваний, а является самостоятельным расстройством, развивающимся параллельно РЗ и имеющим сходные с ними провоцирующие факторы и патогенетические механизмы.

Факторы риска развития психических расстройств у больных ревматическими заболеваниями

РТДС, как и РЗ, в последние годы считаются системными многофакторными расстройствами, в развитии которых участвуют психосоциальные, нейроиммунные и нейроэндокринные факторы [9]. Исследователи отмечают провоцирующее влияние факторов окружающей среды, действующих на иммунную и нейроэндокринную системы организма. К таким факторам относят, прежде всего, хронический стресс умеренной выраженности, который в 83–86% случаев предшествует развитию или обострению как РЗ, так и депрессии [8, 10–12]. Помимо хронических стрессовых факторов, провоцирующих РЗ и РТДС, особое внимание в последние годы уделяется изучению роли ранних детских психических травм, в частности – родительской депривации, связанной, прежде всего, со смертью одного из родителей, длительной разлукой с матерью в раннем детстве, воспитанием дальними родственниками или в детском доме. Установлено, что родительская депривация влияет на формирование предрасположения к развитию хронических соматических (в частности, аутоиммунных) заболеваний во взрослом возрасте. В ряде работ продемонстрировано увеличение риска развития аутоиммунных заболеваний у взрослых, перенесших в детстве два и более психотравмирующих события, на 100% [13–15]. Доказано также влияние ран-

них детских психических травм на формирование предрасположенности к стрессовому реагированию с развитием депрессивных расстройств [13]. Именно родительская депривация, особенно в возрасте до 3 лет, является мощнейшим стрессовым фактором, в условиях которого под влиянием стрессовых гормонов и медиаторов воспаления происходит нарушение формирования отдельных структур мозга (в частности, гиппокампа), ответственных за реакцию на стрессовые факторы, регуляцию функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и адаптацию в целом [16, 17]. Таким образом, пациенты, перенесшие депривацию, более восприимчивы к стрессовым факторам и подвержены развитию хронических РТДС и соматических, в том числе иммуновоспалительных, РЗ, что подтверждается результатами ряда исследований [17–19].

Факторами риска развития острого психоза и делирия, характерных, в основном, для пациентов с СКВ, а также умеренных и выраженных когнитивных нарушений (КН) являются: высокая воспалительная активность, степень необратимого повреждения систем и органов (особенно актуально для выраженных КН), наличие нейropsychических расстройств в анамнезе, высокий и умеренный уровень антифосфолипидных антител (аФЛ: антител к кардиолипинам, β_2 -гликопротеинам IgG/IgM, волчаночного антикоагулянта). Особое значение аФЛ имеют при умеренных и выраженных КН. Однако не существует доказательств, подтверждающих наличие определенных серологических или инструментальных (нейровизуализационных) маркеров большой депрессии при СКВ [20].

Необходимость применения иммуносупрессивных препаратов при лечении РЗ связана с риском развития вторичной инфекции с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) и/или септического состояния, и связанными с этим ПР. Кроме того, ПР при РЗ могут быть обусловлены уремией, гипертонической энцефалопатией, а также приемом ряда медикаментов: глюкокортикоидов (ГК), метотрексата, циклофосфида, азатиоприна, лефлуномида и мофетила микофенолата. Наиболее часто на фоне терапии данными препаратами развиваются депрессия, мания и смешанные дисфорические эпизоды, реже – психоз и делирий. Считается, что ГК-индуцированные ПР, в том числе психозы, встречаются у 1% пациентов, получающих <40 мг/сут преднизолона, 5% получающих 40–80 мг/сут и 20% получающих >80 мг/сут. ПР обычно (в 90% случаев) развиваются в течение первых 6 нед приема ГК [20].

Патогенез психических расстройств у больных ревматическими заболеваниями

Высокая частота РТДС при РЗ, а также общность провоцирующих стрессовых факторов предполагают наличие сходных патогенетических звеньев. В последние годы депрессия признана хроническим воспалительным заболеванием с системными проявлениями [21]. Большое количество работ подтверждает патогенетическую связь депрессивных расстройств с дисфункцией ГГНС, нарушением регуляции стрессового и иммунного ответа и хроническим аутоиммунным воспалением с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и общей симптоматикой в виде хронической боли, усталости и нарушений сна, объединяющей РТДС с РЗ [22–25].

Скрининг психических расстройств у больных ревматическими заболеваниями

Первым этапом комплексной диагностики ПР в ревматологической практике является скрининг (доврачебная диагностика).

Скрининг тревожных и депрессивных расстройств является желательным для всех пациентов с РЗ, учитывая их высокую распространенность и существенное негативное влияние этой патологии [20]. Скрининг РТДС у больных РЗ проводится медицинской сестрой или врачом-ревматологом при первичной консультации или при поступлении больного в стационар. При положительных результатах скрининга проводится психопатологическая диагностика врачом психиатром [26, 27].

В качестве скрининга ПР при РЗ используют методики, эффективность которых доказана при различных соматических заболеваниях (см. приложение 1). Среди них Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [28], Скрининговая карта для первичной медицинской практики [29], а также Шкала благополучия ВОЗ (WBI-5) [30]. Данные исследований, направленных на определение распространенности и/или частоты РТДС при РЗ, показывают сильную положительную связь между результатами методики и частотой подтвержденной аффективной патологии, что отражает высокую чувствительность и специфичность данных скрининговых методик [31].

Диагностика психических расстройств у больных ревматическими заболеваниями

В случае выявления у пациентов с РЗ симптомов, позволяющих заподозрить ПР, необходимо провести обследование, сходное с тем, которое используется у пациентов с подобными симптомами, не страдающих РЗ [20, 27].

Необходимо исключить также вторичные причины ПР у больных РЗ — инфекционные осложнения (сепсис), метаболические и эндокринные расстройства, нежелательные явления приема лекарственных средств.

Диагностика в соответствии с МКБ-10 осуществляется врачом-психиатром или, в соответствии с МКБ-10, разработанной для первичной практики, врачом-ревматологом, прошедшим специализированную подготовку по выявлению и лечению РТДС у больных РЗ (см. приложения 2 и 3).

Исследования показывают, что у больных РЗ, как правило, выявляют следующие РТДС: депрессивные эпизоды (единичные и рекуррентные) различной выраженности с сопутствующей тревогой; дистимию (хроническую депрессию умеренной выраженности); генерализованное тревожное расстройство (ГТР), а также расстройства адаптации с тревожной и депрессивной симптоматикой. Характерным для РЗ является доминирование длительных расстройств, таких как дистимия и рекуррентные депрессивные эпизоды умеренной выраженности. Не менее значимы расстройства адаптации и ГТР.

Необходимо помнить, что в 93% случаев РТДС предшествуют развитию острого психоза при СКВ [20].

Роль психологической диагностики

1. Определение типа предрасположения (аффективности). Клинико-психологическое обследование с диагностикой типа аффективности как предрасположения, характеризующегося способом восприятия и реагирования, позволяет точнее определить структурные особенности

РТДС, что способствует дифференцированному подходу к терапевтической тактике. В соответствии с исследованиями в области психопатологии и патопсихологии депрессии выделено три ядерных аффекта, или типа аффективности, — тревожный, тоскливый и апатический [32, 33]. Клинико-психологический анализ РТДС у больных РЗ проводится с использованием блока патопсихологических и проективных методик.

Комплексное обследование показывает, что психопатологическая структура РТДС при РЗ зависит от типа аффективности: для тревожного типа аффективности характерен тревожный вариант, для тоскливого — тревожно-тоскливый и тоскливый, для апатического — тревожно-апатический и дисфорно-апатический. Имеющиеся связи психопатологических и клинико-психологических результатов позволяют объединить выделенные варианты в тревожный, тоскливый и апатический диапазоны РТДС [31, 34].

2. Выявление стрессовых факторов. Клинико-психологический анализ проективных методик позволяет выявить наиболее значимые для пациента и, нередко, не упоминаемые в беседе с врачом психотравмирующие факторы, что позволяет определить основные направления психотерапевтической тактики. В основе современного рассмотрения патогенеза депрессии лежит диатез-стрессовая модель, акцентирующая роль провоцирующих стрессовых факторов в развитии различных вариантов депрессии в зависимости от характера предрасположения. Психотравмирующие факторы, предшествующие развитию РТДС и имеющие различные содержание и индивидуальную значимость, присутствуют у подавляющего большинства больных РЗ. При провокации РТДС у больных РЗ существенно доминируют факторы, оказывающие хроническое воздействие. Значимость психотравмирующих факторов, содержательно не связанных с РЗ, преобладает над значимостью факторов, связанных с болезнью [34].

Комплексная клинико-психологическая диагностика РТДС у больных РЗ должна проводиться медицинским психологом.

Лечение психических расстройств у больных ревматическими заболеваниями

В случае выявления **острого психоза** или **делирия** и наличия риска причинения вреда жизни или здоровью пациента или окружающих необходим перевод пациента в специализированное психиатрическое отделение.

Острый психоз или делирий, связанные с высокой активностью СКВ, требуют назначения высоких доз ГК отдельно или в сочетании с цитотоксическими препаратами (циклофосфамид или азатиоприн). При рефрактерности к стандартной иммуносупрессивной терапии показаны плазмаферез, человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения и ритуксимаб (анти-CD-20 моноклональные антитела) [20].

При возникновении острого психоза в ревматологическом отделении требуется неотложное назначение бензодиазепиновых транквилизаторов или седативных антипсихотических препаратов, прежде всего галоперидола (2,5–5,0 мг внутримышечно). Лечение больных с делирием во многом зависит от природы последнего, поэтому перед назначением фармакотерапии необходимо неотложное тщательное обследование. При выраженном психомоторном возбуждении могут потребоваться седатив-

ные нейролептики (прежде всего, галоперидол 0,5–2,5 мг внутримышечно), как правило, в небольших дозах, которые, в отличие от бензодиазепинов, в случае делирия более безопасны [34].

Фармакотерапия РТДС с применением современных антидепрессантов и нейролептиков с антидепрессивными и анксиолитическими свойствами является необходимым дополнением к традиционным медикаментозным вмешательствам в комплексном лечении РЗ. При адекватном персонализированном назначении, помимо антидепрессивного действия, сопровождающегося улучшением когнитивных функций, эти препараты положительно влияют на астенический синдром при РТДС.

Учитывая наличие общих патогенетических механизмов, проведение неадекватной терапии сопряжено с повышенным риском обострения РЗ. В то же время селективно и количественно (суточная доза) адекватная терапия антидепрессантами проявляется не только в собственно антидепрессивном, но и, возможно, противовоспалительном эффекте. Не менее значимым является улучшение комплаентности больных в связи с улучшением психического состояния: пациенты намного чаще соблюдают режим приема препаратов, не отмечено отказов от лечения, характерных для РЗ в целом.

Назначение антидепрессантов и нейролептиков пациентам с РЗ и контроль их эффективности должны осуществляться психиатром. На фоне терапии психотропными препаратами необходимо проведение регулярных еженедельных консультаций психиатра или врача-ревматолога, прошедшего специализированную подготовку по выявлению и лечению РТДС у больных РЗ; при отсутствии возможности контроля динамики психотропные препараты не назначают. При неэффективности лечения показана своевременная коррекция — повышение суточной дозы, смена антидепрессанта на препарат другой группы с проведением дополнительной диагностики и анализом различных факторов. Показана длительная (≥ 6 мес) поддерживающая терапия после улучшения психического состояния с постепенным снижением даже небольшой суточной дозы антидепрессантов [27].

Выделение диапазонов РТДС на основании комплексной психопатологической и клинико-психологической диагностики структуры расстройства и типа аффективности больных, страдающих РЗ, позволяет определить дифференцированные подходы к фармакотерапии этих состояний. На примере СКВ и РА показана эффективность монотерапии препаратами с антидепрессивным эффектом, назначаемыми в небольших суточных дозах, в зависимости от результатов комплексной диагностики диапазонов РТДС [34]: *миансерин*ом 7,5–30 мг/сут — в *тоскливом диапазоне* и антидепрессантами из группы СИОЗС (*сертралин*ом 12,5–50 мг/сут) — в *апатическом*. Терапия *флуветиксом*ом 1–2 мг/сут эффективна при РТДС *апатического диапазона с наличием КН*. При РТДС *тревожного диапазона* рекомендуется назначение антидепрессантов с норадренергическим действием в небольших суточных дозах, прежде всего *амитриптилин*а 12–25 мг/сут, а также нейролептиков с анксиолитическим эффектом (сульпирид, алимемазин) в небольших суточных дозах. Установлено быстрое наступление терапевтического эффекта, при отсутствии признаков несовместимости психофармакотерапии с препаратами, при-

меняемыми для лечения РЗ. Своевременное выявление и коррекция (медикаментозная и психологическая) КН (память, внимание, логическое мышление) и факторов, способствующих их развитию (в том числе РТДС и сердечно-сосудистых заболеваний), приводит к снижению их выраженности и предотвращению прогрессирования [20]. Не показано назначение нескольких психотропных препаратов одновременно, что особенно важно в начале лечебного курса. Больные, страдающие РЗ, как правило, получают большое количество противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов, поэтому необходима минимизация числа назначений для соблюдения комплаентности и профилактики нежелательных реакций (НР) [27, 34].

Выбор психофармакологического препарата должен осуществляться с учетом возможных НР (кардиотоксичность [35], антихолинергический, гипотензивный эффекты) и клинических проявлений РЗ. Необходима оценка риска применения психотропных препаратов при почечной недостаточности. При высоком риске препараты не назначают, при умеренном — назначают малые дозы психотропных препаратов (30–50% от средней суточной дозы) [35]. При болезни и синдроме Шегрена избегают назначения антидепрессантов с антихолинергическим действием, усиливающим сухость слизистых оболочек (амитриптилин, имипрамин).

Необходимо с осторожностью назначать антидепрессанты из группы СИОЗС пациентам, получающим нестероидные противовоспалительные препараты, поскольку те повышают риск желудочно-кишечных кровотечений. В случае невозможности замены антидепрессанта назначают ингибиторы протонного насоса (омепразол) [27].

При назначении психофармакологических препаратов одновременно с варфарином необходимо учитывать их влияние на систему цитохрома р450 для предотвращения лекарственных взаимодействий: флуоксетин, флувоксамин (замедление метаболизма и повышение эффекта варфарина) и карбамазепин (снижение антикоагулянтного эффекта варфарина) — выраженный эффект; пароксетин — умеренный эффект (повышение эффекта варфарина); циталопрам, сертралин — наиболее безопасные антидепрессанты при назначении варфарина, отмечено редкое и не значимое повышение протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО); литий, сульпирид и амисульпирид — безопасная комбинация с варфарином, в связи с отсутствием влияния на изоэнзимы системы цитохрома Р450. При назначении психотропных препаратов, влияющих на метаболизм варфарина, показан мониторинг протромбинового времени и МНО [27, 36].

Необходимы ограничения в назначении бензодиазепиновых транквилизаторов и гипнотиков для предотвращения развития зависимости с назначением на срок не более 2 нед, преимущественно при острых стрессовых реакциях, а также на начальном этапе лечения антидепрессантами. Необходимо избегать назначения бензодиазепинов у пациентов с риском падений и нарушением координации движений. Следует учитывать, что при редукции РТДС происходит уменьшение выраженности тревоги и улучшение ночного сна, поэтому, как правило, не возникает необходимости в продолжении назначения как бензодиазепиновых, так и небензодиазепиновых транквилизаторов и гипнотиков [27].

Неоднородность депрессий, проявляющаяся как на психопатологическом, так и на патогенетическом уровне, не позволяет ограничиться просто введением антидепрессантов и нейролептиков в «комплексную терапию» РТДС при РЗ. Это связано с тем, что характер депрессии во многом определяется предрасположением (структурой аффективности) и действием стрессовых факторов. РЗ не является фактором, определяющим характер депрессии, а лишь заставляет максимально дифференцированно проводить терапевтические мероприятия. В связи с этим для пациентов с РЗ актуальны индивидуальные психотерапевтические методики, основанные на диагностике аффективных личностных характеристик. Данный подход позволяет выделить наиболее уязвимые личностные черты для определенных вариантов психотравмирующих факторов, разработать стратегию преодоления, наиболее приемлемую для данной аффективной структуры.

Влияние психических расстройств на прогноз ревматических заболеваний

ПР, в случае их нераспознанности и при отсутствии адекватной психофармакотерапии и психотерапии, существенно негативно влияют на прогноз РЗ. Помимо того что при наличии РТДС больные РЗ испытывают более выраженную боль, усталость, чаще имеют нарушения сна, выраженную функциональную недостаточность

и низкое качество жизни, они менее привержены проводимой противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, что также определяет прогноз. Известно, что депрессия является независимым фактором риска смертельного исхода при РА [37]. В частности, депрессия в 3 раза повышает риск суицида среди больных РА [38] и в 2–4 раза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых осложнений [39, 40].

Таким образом, понимание важности ПР при РЗ, их своевременная диагностика и адекватная терапия в условиях тесного сотрудничества ревматологов, психиатров и медицинских психологов позволят улучшить течение и прогноз РЗ, а также разработать подходы к их профилактике.

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.

Приложение 1

СКРИНИНГОВЫЕ ШКАЛЫ

СКРИНИНГОВАЯ КАРТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕПРЕССИИ [29]

Уважаемый пациент! Вам предлагается заполнить опросник, который поможет Вашему врачу лучше понять состояние Вашего здоровья. Ваш доктор может задать Вам дополнительные вопросы по каждому из приведенных ниже пунктов. Пожалуйста, проследите за тем, чтобы каждый пункт был заполненным.

Ф. И. О. _____

Пол: Мужской ☐ Женский ☐ Год рождения/Возраст _____

Дата _____

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАНЯТОСТЬ

- | | |
|---|--|
| ☐ Работаю | ☐ Временно не работаю |
| ☐ Инвалид вследствие заболевания | ☐ Пенсионер по возрасту |
| СЕМЕЙНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ | |
| ☐ Состою в браке | ☐ Незаконченное среднее |
| ☐ Вдовец/Вдова | ☐ Среднее |
| ☐ В разводе либо расстались | ☐ Незаконченное высшее |
| ☐ В браке никогда не состоял(а) | ☐ Высшее |

ВЫ ОЦЕНИВАЕТЕ СВОЕ ЗДОРОВЬЕ В ЦЕЛОМ КАК:

(1) Хорошее ☐ (2) Удовлетворительное ☐ (3) Плохое ☐

В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА ВЫ ЧАСТО ИСПЫТЫВАЛИ:

- | | ДА | НЕТ |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Боли, неприятные ощущения в голове, других частях тела | ☐ | ☐ |
| 2. Ощущение слабости, упадка сил | ☐ | ☐ |
| 3. Нарушения сна | ☐ | ☐ |
| 4. Снижение интереса к привычным занятиям | ☐ | ☐ |
| 5. Снижение удовольствия от ранее приятного | ☐ | ☐ |
| 6. Чувство подавленности, угнетенности | ☐ | ☐ |
| 7. Чувство беспокойства, напряженности | ☐ | ☐ |

ШКАЛА БЛАГОПОЛУЧИЯ (WHO-WBI-5) [30]

Пожалуйста, отметьте в каждом из пяти утверждений наиболее подходящий ответ о Вашем самочувствии в течение двух последних недель.

Пример: Если у Вас было хорошее настроение и чувство бодрости более половины всего времени в течение двух последних недель, отметьте пункт 3 для первого утверждения.

В течение двух последних недель	1. Все время	2. Большую часть времени	3. Более половины всего времени	4. Менее половины всего времени	5. Иногда	6. Никогда
1. У меня было хорошее настроение и чувство бодрости						
2. Я чувствовал себя спокойно и раскованно						
3. Я чувствовал себя активным и энергичным						
4. Я просыпался бодрым и отдохнувшим						
5. Моя жизнь была наполнена интересными событиями						

Обработка: Складываются цифры, соответствующие пяти утверждениям. Результат представлен рядом от 0 – наихудшая возможность до 25 – наилучшее состояние. Чтобы получить процентное выражение от 0 до 100, необходимо умножить полученную сумму на 4.

ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS) [28]

Врачи имеют массу подтверждений тому, что эмоции играют значительную роль при большинстве заболеваний. Если Ваш врач будет больше осведомлен о Вашем настроении, то он сможет лучше помочь Вам. Этот опросник предложен для того, чтобы помочь доктору больше узнать о Вашем самочувствии. Прочтите каждый пункт и отметьте ответы, которые больше всего соответствуют Вашему самочувствию в течение прошедшей недели. Не думайте слишком долго, так как непосредственные ответы больше отражают Ваше состояние, чем результаты длительных раздумий

(Т) Я напряжен (-а) и мне не по себе	1 Не так много	(Д) Я чувствую себя заторможенным (-ой)	2 Сильно
3 Большую часть времени	2 Очень редко	3 Практически постоянно	1 Не очень сильно
2 Часто	3 Совсем нет	2 Очень часто	0 Совсем нет
1 Иногда	(Т) Беспокойные мысли не дают мне покоя	1 Иногда	(Д) Я думаю, что все будет хорошо
0 Никогда	3 Большую часть времени	0 Никогда	0 Как всегда думал
(Д) Мне доставляет удовольствие, все, что раньше его приносило	2 Часто	(Т) Внутри все дрожит и сжимается	1 Реже, чем обычно
0 Как всегда	1 Иногда	0 Никогда	2 Значительно реже
1 Не так сильно	0 Очень редко	1 Иногда	3 Нет, я так не думаю
2 Немного	(Д) У меня хорошее настроение	2 Довольно часто	(Т) У меня бывает внезапное чувство паники
3 Совсем нет	3 Никогда	3 Очень часто	3 Очень часто
(Т) У меня неприятное предчувствие, будто должно случиться что-то ужасное	2 Редко	(Д) Мне безразлична моя внешность	2 Довольно часто
3 Очень сильное	1 Иногда	3 Верно	1 Иногда
2 Не очень сильное	0 Большую часть времени	2 Почти, я гораздо меньше уделяю ей внимания, чем следует	0 Никогда
1 Небольшое	(Т) Я могу спокойно сидеть и чувствовать себя расслабленным (-ой)	1 Немного, но это меня не волнует	(Д) Мне доставляет удовольствие хорошая книга, музыка или кинофильм
0 Совсем нет	0 Всегда	0 Нет	0 Часто
(Д) Я могу смеяться и видеть смешную сторону событий	1 Чаще всего	(Т) Я суетлив, как будто должен (-на) постоянно двигаться	1 Иногда
0 Как всегда	2 Редко	3 Очень сильно	2 Не часто
	3 Никогда		3 Нет

Отметьте, пожалуйста, Ваш: ПОЛ М Ж, ВОЗРАСТ: _____ лет, ПРОФЕССИЯ _____

Диагноз: _____

Длительность тревоги/депрессии: _____

Предшествующие стрессовые события: _____

Результаты оцениваются отдельно для подшкал Т – тревога и Д – депрессия:

При сумме баллов ≥ 8 необходима диагностика тревожного, депрессивного расстройства или тревожной депрессии.

РАССТРОЙСТВА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА: КРИТЕРИИ МКБ-10 ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРАКТИКИ [41]

ДЕПРЕССИЯ – F32

ТИПИЧНЫЕ ЖАЛОБЫ

Основными жалобами больного депрессией могут быть проблемы соматического характера, например постоянное чувство усталости или нарушения сна. Лишь в подробной беседе выявляется угнетение настроения.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДЕПРЕССИИ

Как минимум в течение двух недель:

- угнетенно-тревожное, тоскливое настроение или апатия;
- потеря интересов и чувства удовольствия.

Наличие как минимум четырех из следующих симптомов:

- нарушение сна;
- нарушение аппетита;
- чувство вины и самоуничижения;
- пессимизм и безнадежность;
- снижение полового влечения;
- суточные колебания настроения с усилением депрессии по утрам;
- нарушение концентрации внимания;
- суицидальные мысли или поступки;
- потеря уверенности в себе;
- физическая слабость и потеря энергии;
- возбужденность или замедленность движений и речи.

При хроническом течении умеренной депрессии более 2 лет ставится диагноз «Дистимия».

ТРЕВОЖНАЯ ДЕПРЕССИЯ – F41.2

Наиболее частый диагноз, определяемый в условиях первичной и общей медицинской практики у пациентов с соматической патологией.

ТИПИЧНЫЕ ЖАЛОБЫ

Больные могут предъявлять жалобы на симптомы соматического характера (например, боль или общую слабость) и нередко на маскированные симптомы тревоги и угнетения настроения.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ:

- угнетенное настроение;
- потеря интересов и чувства удовольствия;
- тревога и беспокойство;
- дополнительные симптомы, включая:
 - нарушения сна;
 - физическую слабость и потерю энергии;
 - нарушение аппетита;
 - снижение либидо;
 - нарушение концентрации внимания;
 - сердцебиения;
 - головокружение;
 - напряжение и суетливость;
 - тремор;
 - раздражительность;
 - суицидальные мысли.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО – F41.1

ТИПИЧНЫЕ ЖАЛОБЫ

Первоначальные жалобы пациентов чаще всего связаны с соматическими симптомами напряжения (например, головная боль или сердцебиения) или с нарушением сна. Выраженная тревога выявляется иногда лишь при подробной беседе.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Симптомы тревоги и напряжения включают:

- Соматические симптомы вегетативной лабильности – головокружение, потливость, сердцебиения, сухость во рту, боль в желудке или в груди.
- Психическое напряжение – беспокойство, нервозность, опасения в том, что совершится что-либо ужасное, нарушение концентрации внимания.
- Соматическое напряжение – суетливость, тремор, неспособность расслабиться.
- Затруднения в самоконтроле тревожных переживаний и вегетативных признаков тревоги.

Нередко симптомы спровоцированы психотравмирующими ситуациями и могут длиться в течение нескольких месяцев.

ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО – F41.0

ТИПИЧНЫЕ ЖАЛОБЫ

Пациенты чаще жалуются на соматические симптомы (например, боль в груди, сердцебиения, головокружение, затруднение дыхания), сопровождающиеся выраженным страхом.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Типичны приступы выраженной тревоги или страха с неожиданным началом, быстрым развитием и длящиеся в течение нескольких минут. Характерны соматические симптомы, такие как сердцебиения, спазмы в желудке, головокружения, чувство нереальности окружающего, страх неожиданной смерти, потери контроля, сумасшествия, инфаркта или инсульта. Панический приступ приводит к тревожному ожиданию его повторения, а также к избеганию тех мест, где произошел приступ.

РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ – F43.2 (включая стрессовую реакцию) – представляют собой невыраженные или малые формы депрессивных, тревожных и тревожно-депрессивных расстройств.

ТИПИЧНЫЕ ЖАЛОБЫ:

- чувство угнетения и неспособность справиться с проблемами;
- соматические симптомы, связанные со стрессом, – бессонница, головная боль, боль в груди и сердцебиения;
- возможны симптомы выраженной тревоги;
- возможно повышенное употребление алкоголя.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

- острая реакция на психотравмирующее событие;
- выраженная дезадаптация в результате недавних событий с озабоченностью происшедшим;
- возможно преобладание соматических симптомов;
- другие симптомы:

- тоскливое настроение,
- тревога,
- беспокойство,
- чувство неспособности справиться с проблемами.

Реакции обычно продолжаются от нескольких дней до нескольких недель.

СОМАТОФОРМНОЕ РАССТРОЙСТВО – F45

ТИПИЧНЫЕ ЖАЛОБЫ:

- могут присутствовать любые жалобы соматического характера;
- одна или несколько жалоб, которые могут меняться со временем.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ:

- невозможность медицинского объяснения природы данных симптомов. Данное заключение делается после полного соматического обследования пациента;
- частые консультации у специалистов, несмотря на отсутствие позитивных результатов обследований;
- сопутствующая тревога или депрессия;
- к соматоформным расстройствам нередко относят фибромиалгию (психопатологически разнородное расстройство).

УМЕРЕННОЕ КОГНИТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО [1]

Нарушение когнитивных функций длительностью более 2 нед. Расстройство проявляется в различных сферах и не достигает выраженности деменции:

1. Непосредственная или отдаленная память.
2. Концентрация внимания.
3. Мышление (включая абстрагирование, затруднение решения задач).
4. Речь (включая сужение, поиск слов).
5. Зрительно-пространственная ориентировка.

При нейропсихологическом обследовании выявляют отчетливые отклонения от нормы.

ДИСТИМИЯ – F34.1 [1]

Хроническая депрессия с постоянным или периодическим течением длительностью более 2 лет. Имеется как минимум 3 признака из следующих:

- снижение активности и энергии,
- бессонница,
- потеря уверенности или чувство неадекватности,
- затруднение концентрации внимания,
- частая слезливость,
- потеря чувства удовольствия от обычных занятий,
- чувство беспомощности и отчаяния,
- потеря способности справляться с повседневными обязанностями,
- пессимизм,
- социальная изоляция,
- неразговорчивость.

ХРОНИЧЕСКАЯ УСТАЛОСТЬ F-48 [1]

- ощущение психической и физической усталости, усиливающейся после нагрузок,

- утомление после небольших усилий,
- отдых приносит незначительное облегчение,
- потеря энергии.

Другие симптомы включают:

- головокружение,
- головную боль,
- нарушение сна,
- невозможность расслабиться,
- раздражительность,
- мышечную боль,
- снижение либидо,
- снижение памяти.

Синдром хронической усталости диагностируют при длительности усталости более 6 мес.

Приложение 3

ОСТРЫЙ ПСИХОЗ – F23 [41]

- галлюцинации (ложные ощущения, включая слуховые, зрительные галлюцинации),
- бред (преследования, отношений, ущерба и др.),
- дезорганизация речи,
- возбуждение или необычное поведение,
- эмоциональная лабильность.

Психоз проявляется нарушением восприятия и мышления, потерей самоконтроля и критики к своему состоянию. Характерен несистематизированный чувственный бред, а также псевдогаллюцинации практически в любой сфере восприятия. Острый психоз, как правило, сопровождается страхом, растерянностью, настороженностью, раздражительностью. В некоторых случаях отмечается подъем настроения. Острые нарушения мышления проявляются в непосредственной и бессвязной речи. В развитии острого психоза возможно влияние органического или интоксикационного фактора. Острые психотические состояния необходимо дифференцировать от делирия и интоксикации.

ДЕЛИРИЙ – F05 [41]

Острое, в течение нескольких часов развитие следующих симптомов:

- нарушение сознания (dezориентировка во времени и пространстве),
- затруднения мышления.

Часто сопровождается:

- снижением памяти,
- нарушением внимания,
- страхом,
- возбуждением,
- галлюцинациями (истинными слуховыми или зрительными),
- иллюзиями,
- настороженностью,
- нарушениями сна,
- вегетативными симптомами.

Делирий характеризуется нарушением сознания различной выраженности в виде снижения способности удерживать и переключать внимание, нарушения памяти, дезориентации во времени, пространстве и собственной личности. Характерны психомоторные нарушения в виде непредсказуемой смены снижения и повышения активности, замедленности реакций, повышенной возбудимости, за-

медления или ускорения темпа речи. При делирии выражены нарушения сна: бессонница до полной потери ночного сна, нарушение цикла сон — бодрствование, ночные кошмары. Возможно развитие транзиторных истинных зрительных галлюцинаций и иллюзий. Выражены эмоциональные нарушения в виде страха, тревоги, раздражительности, апатии или эйфории. Симптомы делирия, как правило, имеют флюктуирующее течение и усиливаются в ночные часы.

ЛИТЕРАТУРА

- ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. WHO. Churchill Livingstone, 1994. 419 p.
- Nicassio PM. The problem of detecting and managing depression in the rheumatology clinic. *Arthritis Rheum.* 2008;59(2):155–8. doi: 10.1002/art.23348
- Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1459–66.
- Sundquist K, Li X, Hemminki K, Sundquist J. Subsequent risk of hospitalization for neuropsychiatric disorders in patients with rheumatic diseases. A nationwide study from Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):501–7. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.501
- Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Rheum.* 2006;55:628–35. doi: 10.1002/art.22101
- 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. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2011;(3):29–36 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Seravina OF, et al. Mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;(3):29–36 (In Russ.)].
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):98–103 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Nasonov EL. Stress factors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):98–103 (In Russ.)].
- Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharm Clin Exp.* 2009;24:165–75. doi: 10.1002/hup.1011
- Prete C, Briano F, Pizzorni C, et al. Stress response system and personality in rheumatoid arthritis patients. *Reumatismo.* 2001;53(3):204–9. doi: 10.4081/reumatismo.2001.204
- Bale TL. Stress sensitivity and the development of affective disorders. *Horm Behav.* 2006;50(4):529–33. doi: 10.1016/j.yhbeh.2006.06.033
- Zautra AJ, Parrish BP, van Paymbroek CM, et al. Depression history, stress and pain in rheumatoid arthritis patients. *J Behav Med.* 2007;30:187–97. doi: 10.1007/s10865-007-9097-4
- Cohen P, Pine DS, Must A, et al. Prospective association between somatic illness and mental illness from childhood to adulthood. *Am J Epidemiol.* 1998;147(3):232–9. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009442
- Dube SR, Fairweather DL, Pearson WS, et al. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med.* 2009;71(2):243–50. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907888
- Wegman HL, Stetler C. A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom Med.* 2009;71:805–12. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907888
- Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, et al. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(13):2617–23. doi: 10.1038/npp.2010.159
- Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 2001;49:1023–39. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01157-X
- Hennessy MB, Paik KD, Caraway JD, Schiml PA. Proinflammatory activity and the sensitization of depressive-like behavior during maternal separation. *Behav Neurosci.* 2011;125(3):426–33. doi: 10.1037/a0023559
- Дрождина ЕН, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ и др. Роль психотравмирующих факторов в дезадаптации детей и подростков, страдающих ювенильным артритом. Социальная и клиническая психиатрия. 2012;(1):44–50 [Drozhdina EN, Kovalevskaya OB, Seravina OF, et al. The role of stressful factors of maladjustment in children and adolescents with juvenile arthritis. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhhiatriya.* 2012;(1):44–50 (In Russ.)].
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074–82. doi: 10.1136/ard.2010.130476
- Strain JJ, Blumenfeld M. Challenges for consultation-liaison psychiatry in the 21st century. *Psychosomatic.* 2008;49(2):93–6. doi: 10.1176/appi.psy.49.2.93
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446–57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
- Lofis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):519–33. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.015
- Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *J Rheumatol Suppl.* 2011;38(Suppl 88):48–54. doi: 10.3899/jrheum.110903
- Miller AH, Maletic V, Raison ChL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732–41. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
- Van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A, Boström C. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:13–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200185
- Depression in adults with a chronic physical health problem. Treatment and Management. National Clinical Practice Guideline 91. Leicester and London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
- 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
- Краснов ВН, редактор. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессией, в условиях территориальной поликлиники. Методические рекомендации. Москва; 2000 [Krasnov VN, editor. *Organizatsionnaya model' pomoshchi litsam, stradayushchim depressiey, v usloviyakh territorial'noy polikliniki. Metodicheskie rekomendatsii* [The organizational model of care for persons suffering from depression in a territorial polyclinic. Methodical recommendations]. Moscow; 2000].
- Beck P. Male depression: Stress and aggression as pathways to major depression. London: BMJ Books; 2001. P. 63–6.
- Вельтишев ДЮ, Марченко АС, Серавина ОФ и др. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматологическую практику. Психиатрия и психофармакотерапия. 2009;11(5):17–22 [Vel'tishchev DYU, Marchenko AS,

- Seravina OF, et al. Affective-stress model of depression: a practical introduction in rheumatological practice. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2009;11(5):17–22 (In Russ.).
32. Вельтишев ДЮ. Клинико-патогенетические закономерности ситуационных расстройств депрессивного спектра: Дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2000. 248 с. [Vel'tishchev DYU. *Kliniko-patogeneticheskie zakonomernosti situatsionnykh rasstroystv depressivnogo spektra*: Dis. ... dokt. med. nauk [Clinico-pathogenetic patterns situational depressive spectrum disorders: Dis. ... Doct. med. sci.]. Moscow; 2000. 248 p.].
 33. Лызлов АВ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ. Аффективность как структурообразующая основа антропологических пространств: философия, психология, психиатрия. Вопросы психологии. 2010;(3):65–74 [Lyzlov AV, Seravina OF, Kovalevskaya OB. Affectivity as a structure foundation of anthropological spaces: philosophy, psychology, psychiatry. *Voprosy psikhologii*. 2010;(3):65–74 (In Russ.).]
 34. Вельтишев ДЮ, Лисицына ТА, Зельтун АЕ и др. Стрессовые факторы и расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных системными ревматическими заболеваниями: принципы диагностики и фармакотерапии. Москва: МЗСР РФ, МНИИП МЗ РФ; 2010 [Vel'tishchev DYU, Lisitsyna TA, Zeltyn' AE, et al. *Stressovye faktory i rasstroystva trevozhno-depressivnogo spektra u bol'nykh sistemnymi revmaticheskimi zabolevaniyami: printsipy diagnostiki i farmakoterapii* [Stress factors and disorders of anxiety-depression spectrum in patients with systemic rheumatic diseases: principles of diagnosis and pharmacotherapy]. Moscow: MZSR RF, MNIIP MZ RF; 2010].
 35. Basire S. Psychotropic Drug Directory. The professionals' pocket handbook and aide memoire, 1997.
 36. Sansone A, Sansone L. Warfarin and antidepressants. *Psychiatry*. 2009;6(7):24–9.
 37. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1013–9.
 38. Treharne GJ, Lyons AC, Kitas GD. Suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis. Research may help identify patients at high risk. *Br Med J*. 2000;32(1):1290. doi: 10.1136/bmj.321.7271.1290
 39. Greco CM, Kao AH, Sattar A, et al. Association between depression and coronary artery calcification in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2009;48:576–81. doi: 10.1093/rheumatology/kep020
 40. Treharne GJ, Hale ED, Lyons AC, et al. Cardiovascular disease and psychological morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):241–6. doi: 10.1093/rheumatology/keh441
 41. WHO Guide to Mental Health in Primary Care. WHO collaborating centre for research and training for mental health, eds. London: Royal Society of Med.Press; 2000.

Вопросы для самоконтроля (возможны несколько вариантов ответа)

1. Какие из нижеперечисленных ПР являются наиболее характерными для больных с иммуновоспалительными РЗ?
 - А. Острый психоз/делирий
 - Б. РТДС — тревожные и депрессивные расстройства
 - В. Шизофрения
 - Г. Биполярное аффективное расстройство
2. Какие из следующих РТДС наиболее характерны для больных РЗ?
 - А. Генерализованное тревожное расстройство
 - Б. Дистимия
 - В. Рекуррентное депрессивное расстройство
 - Г. Единичный депрессивный эпизод
 - Д. Расстройство адаптации
3. Что из нижеперечисленного характерно и для РЗ, и для депрессии?
 - А. Хроническая усталость
 - Б. Хроническая боль
 - В. Артрит
 - Г. Нарушения сна
 - Д. Высокий уровень антител к ds-ДНК
4. Выберите факторы риска развития ПР при РЗ:
 - А. Хронический психосоциальный стрессовый фактор
 - Б. Высокая воспалительная активность РЗ
 - В. Высокая степень необратимого повреждения систем и органов
 - Г. Наличие нейropsychических расстройств в анамнезе
 - Д. Высокий уровень антифосфолипидных антител (антител к кардиолипинам, β 2-гликопротеинам IgG/IgM, волчаночного антикоагулянта)
 - Е. Все вышеперечисленное верно
5. Какие из нижеперечисленных шкал используются для скрининга тревожно-депрессивных расстройств при РЗ?
 - А. Шкала выраженности депрессии Монтгомери—Асберг (MADRS)
 - Б. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)
 - В. Шкала благополучия ВОЗ (WBI-5)
6. Какова цель психологической диагностики при РЗ?
 - А. Определение типа предрасположения (аффективности) и связанных с ним структурных особенностей РТДС для разработки дифференцированного подхода к терапии
 - Б. Выявление стрессовых факторов, способствующих обострению РЗ и РТДС
 - В. Разработка основных направлений психотерапевтической тактики для улучшения адаптации и предупреждения обострений РЗ и РТДС
 - Г. Все вышеперечисленное верно
7. Что определяет выбор антидепрессанта для лечения депрессивного расстройства?
 - А. Характер депрессии (преобладание симптомов тоски, тревоги, апатии)
 - Б. Тип аффективности
 - В. Характер сопутствующих заболеваний и терапии
 - Г. Предпочтения пациента
 - Д. Стоимость антидепрессанта
8. Какие из нижеперечисленных антидепрессантов не показаны пациентам с болезнью Шегрена из-за их антихолинэргического действия?
 - А. Сертралин
 - Б. Миансерин
 - В. Амитриптилин
 - Г. Флупентиксол
 - Д. Имипрамин
9. Какие из нижеперечисленных антидепрессантов более безопасны при одновременном назначении с варфарином:
 - А. Флуоксетин, флувоксамин
 - Б. Циталопрам, сертралин
 - В. Пароксетин
 - Д. Сульпирид и амисульпирид

Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности

Насонов Е.Л.

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

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

Контакты: Евгений Львович Насонов;
sokrat@iramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
sokrat@iramn.ru

Поступила 17.08.15



Е.Л. Насонов — директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, академик РАН, докт. мед. наук, профессор

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений, ключевую роль в патогенезе которого играет патологическая активация Т-клеток. Поэтому среди разнообразных подходов к патогенетической терапии РА особое место занимает разработка препарата абатацепт (АБЦ), избирательно блокирующего коstimуляцию Т-клеток. В обзоре представлены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности подкожной лекарственной формы, обсуждены механизмы его действия в отношении подавления синтеза аутоантител, восстановления нормальной функции Т-регуляторных клеток и т. д. Специально рассмотрены механизмы, обеспечивающие синергическое действие АБЦ и метотрексата при РА, перспективы персонализированной медицины в ревматологии на примере АБЦ. **Ключевые слова:** коstimуляция Т-клеток; CTLA4; абатацепт; метотрексат; Т-регуляторные клетки; аутоантитела к цитруллинированным белкам.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522–41.

ABATACEPT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: A NOVEL FORMULATION, NEW MECHANISMS, NEW POSSIBILITIES Nasonov E.L.

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune rheumatic disease characterized by chronic inflammation of the synovial membrane of joints and by a wide spectrum of extra-articular (systemic) manifestations, with the pathological T cell activation that plays a key role in the pathogenesis of this disease. Therefore, the design of abatacept (ABC) that selectively inhibits T cell costimulation occupies a special place among various approaches to the pathogenetic therapy of RA. The review gives novel evidence for the efficacy and safety of its subcutaneous formulation and discusses its mechanism of action in suppressing the synthesis of autoantibodies and in restoring normal regulatory T cell function, etc. Mechanisms for the synergic action of ABC and methotrexate for RA and prospects for personified medicine in rheumatology are specially considered using the drug as an example.

Key words: T cell costimulation; CTLA-4; abatacept; methotrexate; regulatory T cells; anti-citrullinated protein autoantibodies.

For reference: Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):522–41.
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-522-541>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1]. Патогенез РА связан с генетически детерминированной и индуцированной факторами внешней среды хронической активацией приобретенного и врожденного

иммунитета, что приводит к нарушению иммунологической толерантности в отношении собственных антигенов организма (аутоантигенов) и, как следствие, развитию воспаления, ведущего к разнообразным формам гибели клеток организма человека [2]. Гетерогенность патогенетических механизмов РА и других иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ)

на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях определяет разнообразие клинических и иммунологических нарушений, синдромов и подходов к патогенетической терапии [3–5].

По современным представлениям, центральную роль в развитии всего спектра клинко-иммунологических проявлений РА и даже сопутствующих (коморбидных) заболеваний играет патологическая активация Т-клеток (CD4+Т-хелперы – Th). В упрощенном виде Т-клеточный иммунный ответ включает следующие основные этапы [2]. На первом этапе Т-клеточные рецепторы (ТКР) распознают пептидный антиген, представленный на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК; дендритные клетки, В-клетки и макрофаги), в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса (Human Leukocyte Antigens – HLA-D). Вместе с тем стимуляция только ТКР не индуцирует эффективную активацию Т-клеток и, напротив, может приводить к анергии и апоптозу Т-лимфоцитов. Поэтому на следующем этапе, для достижения полноценной активации, пролиферации и выживаемости

Т-клеток, включаются «вторые сигналы», опосредуемые взаимодействием между костимуляторными молекулами (лигандами), экспрессируемыми на АПК, и соответствующими рецепторами на поверхности Т-клеток. Таким образом, оптимальное формирование Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между разнообразными костимуляторными и ко-ингибиторными сигналами, которые получили название «иммунные контрольные точки» (immune checkpoints) [6–8].

Существует несколько путей костимуляции и ко-ингибции, регулирующих активацию Т-клеток (рис. 1). Ключевой путь костимуляции заключается в связывании рецептора CD28, присутствующего на мембране Т-клеток, с костимуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных АПК. Наиболее эффективный ко-ингибиторный сигнал индуцируется так называемым цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA4, CD152), который начинает экспрессироваться на мембране Т-клеток после их активации и, связываясь с CD80/86 с более высокой авидностью, чем CD28, тор-

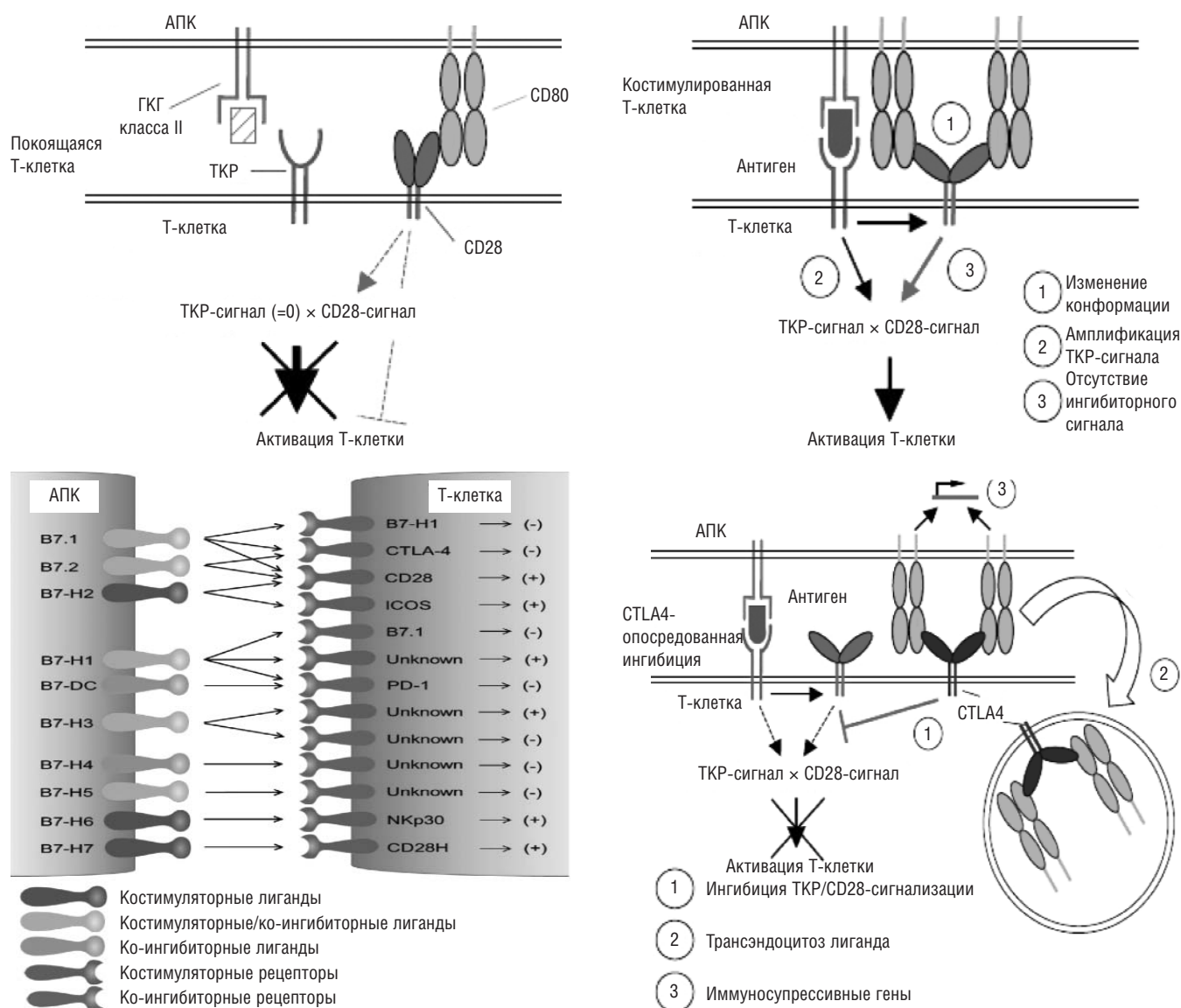


Рис. 1. Механизмы активации Т-клеток и основные иммунные «контрольные точки»

мозит образование эффекторных Т-клеток (Т_{эфф}) и Т-клеток памяти.

Следует особо подчеркнуть, что, наряду с регуляцией Т-клеточного иммунного ответа, CTLA4 активно участвует в реализации многих других процессов, протекающих в организме человека: функции Т-регуляторных (Т_{рег}) клеток, обеспечивающих формирование периферической толерантности [9, 10], В-клеточном гуморальном иммунном ответе, ремоделировании костной ткани и др. Некоторые из них занимают важное место в иммунопатогенезе РА и будут рассмотрены ниже. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что полиморфизм CTLA4 (наряду с HLA-DR), ассоциируется с генетической предрасположенностью к развитию РА [11], а увеличение концентрации растворимой формы CTLA4 в сыворотке крови пациентов с РА коррелирует с тяжестью заболевания [12, 13]. Более того, в настоящее время дисбаланс между костимуляторными и коингибиторными сигналами рассматривается как фундаментальный механизм не только аутоиммунной патологии, но и нарушения противоопухолевого иммунитета, лежащего в основе развития злокачественных новообразований [7]. Расшифровка этих механизмов в рамках «иммунных контрольных точек», послужившая основой для разработки новых эффективных методов фармакотерапии ИВРЗ и подавления отторжения трансплантата (костимуляция CTLA4), иммунотерапии злокачественных новообразований (моноклональные антитела к CTLA4 и особенно PD-1 — programmed death — или PD-1-лиганду), является ярким примером достижений трансляционной медицины [6, 7, 14] (рис. 2).

Среди разнообразных подходов к патогенетической терапии РА, основанных на рациональном применении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих биологические эффекты «провоспалительных» цитокинов — интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ1, фактора некроза опухоли α (ФНОα) — или вызывающих деплецию В-клеток [5], особое место занимает разработка лекарственных средств, избирательно подавляющих патологическую активацию Т-клеток. Первым и пока единственным препаратом этой группы является абатацепт (АБЦ; CTLA4-Ig, Оренсия, Бристол-Майерс Сквипс Фарма Лтд., США). По структуре АБЦ состоит из внеклеточного (экстрацеллюлярного) домена молекулы CTLA4 и модифицированного (не вызывающего реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности) Fc-фрагмента IgG1 человека. При введении в организм человека молекула CTLA4-Ig связывается с CD80/86 на АПК (подобно эндогенному белку CTLA4) и, таким образом, селективно подавляет CD28-CD80/86-зависимую активацию Т-клеток, мало затрагивая другие пути костимуляции Т-лимфоцитов, участвующие в обеспечении протективного иммунного ответа. Интерес к изучению места АБЦ в лечении ИВРЗ неуклонно возрастает в последние годы, что привело к разработке новой лекарственной формы препарата, расшифровке механизмов его иммуномодулирующей активности и расширению потенциальных показаний для его применения в ревматологии.

Данные, касающиеся применения АБЦ при РА в виде внутривенных инфузий, детально представлены в наших предыдущих публикациях [5, 15] и обзорах дру-

гих авторов [16–18]. Недавно была разработана подкожная форма АБЦ, которая назначается в дозе 125 мг один раз в неделю. АБЦ — первый и пока единственный ГИБП, который может применяться как внутривенно, так и подкожно, что, как полагают, позволит улучшить приверженность пациентов лечению, сделав его более удобным [19–21].

Клиническая программа изучения эффективности и безопасности подкожной формы АБЦ включала следующие исследования: фаза II [22], ACQUIRE (Abatacept Comparison of sub[QU]cutaneous versus Intravenous in inadequate responders to methotrexate) [23, 24], ALLOW (Evaluation of Abatacept Administered Subcutaneously in Adults With Active Rheumatoid Arthritis: Impact of Withdrawal and Reintroduction of Immunogenicity, Efficacy and Safety) [25], ATTUNE (Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy) [26], ACCOMPANY (Abatacept in Subjects with Rheumatoid Arthritis Administered Plus or Minus Background Methotrexate Subcutaneously) [27], AMPLE (Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive rheumatoid arthritis Subjects with Background Methotrexate) [28, 29] и AVERT [30]. Общая характеристика этих исследований и основные результаты суммированы в табл. 1.

Эффективность

Исследование ACQUIRE

Целью исследования было сравнение эффективности и безопасности внутривенной и подкожной форм АБЦ у пациентов с активным РА, получавших базовую терапию МТ. Вначале все пациенты получили «насыщающую» дозу АБЦ внутривенно (около 10 мг/кг), а затем были разделены на две группы: подкожно АБЦ 125 мг/нед (n=693) и внутривенно АБЦ по стандартной схеме. Через 6 мес «первичная конечная точка» (эффект по ACR20) была достигнута у 76% пациентов, получавших подкожную и у 75,8% пациентов — внутривенную форму препарата. Эффект по ACR50 имел место у 50,2 и 48,6% пациентов, а по ACR70 — у 25,8 и 24,2% соответственно (вторичная конечная точка). Низкая активность заболевания (DAS28-

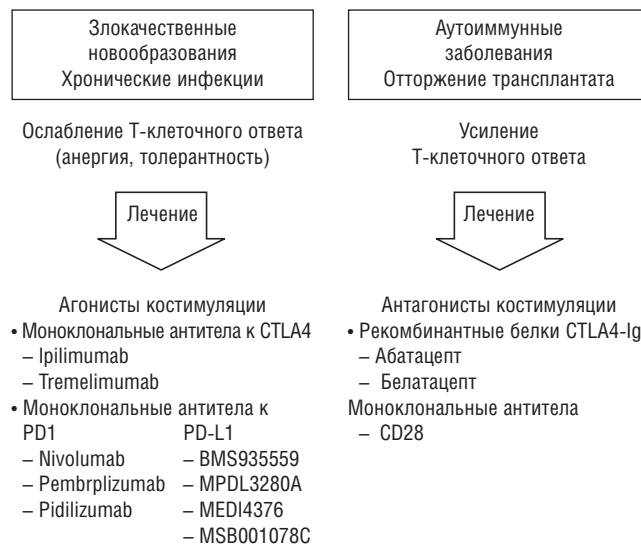


Рис. 2. Терапевтическая стратегия модуляции контрольных точек (immune checkpoint) активации Т-клеток

Таблица 1 Общая характеристика и основные результаты исследований подкожной формы АБЦ при РА

	ACQUIRE [23]		AMPLE [28]		ACCOMPANY [27]		ALLOW [25]		ATTUNE [26]		AVERT [30]		
Группы	п/к АБЦ + МТ (n=736)	в/в АБЦ + МТ (n=721)	п/к АБЦ + МТ (n=318)	п/к АДА + МТ (n=328)	п/к АБЦ (n=49)	п/к АБЦ + МТ (n=51)	п/к АБЦ + МТ в течение 6 мес (прерывание лечения и повторное назначение; n=80)	п/к АБЦ + МТ (постоян- ный прием; n=40)	п/к АБЦ при резис- тентности к МТ (n=71)	п/к АБЦ при резис- тентности к ингиби- торам ФНОα (n=52)	п/к АБЦ + МТ (n=119)	п/к АБЦ (n=116)	МТ (n=116)
Тип исследования	РПКИ, фаза IIIb		РПКИ, фаза IIIb		Открытое, фаза III		РПКИ и открытое, фаза IIIb		Открытое, фаза III		РПКИ, фаза 3		
Критерии включения	Активный РА, резистентный к МТ		Активный РА, резистентный к МТ		Активный РА, резистентный более чем к одному БПВП		Активный РА, резистентный к МТ		Активный РА, резистентный к МТ и ингибиторам ФНОα		Активный ранний РА, АЦЦП-позитивный		
Длительность	6 мес		24 мес		4 мес		9 мес		12 мес				
Первичная конечная точка	Эффективность (ACR20)		Эффективность (ACR20)		Иммуногенность		Иммуногенность и безопасность		Безопасность при переключении с в/в АБЦ на п/к АБЦ		Ремиссия (DAS28-СРБ<2,6)		
ACR20, %	76	75,8	64,8	63,4	Нет данных		Нет данных		Нет данных		Нет данных		
DAS28-СРБ ремиссия, %	24,2 (20,9, 24,7)		43,3 (37,3, 49,1)	41,9 (36, 47,9)	58,3 (42,1, 74,4)	42,4 (27,2, 57,8)	51,3 (35,6, 67)	63,5 (52,5, 74,5)	48,6	24,5	61,3	45,7	45,1
Динамика DAS28-СРБ (средняя)	-2,57 (-2,67, -2,47)	-2,55 (-2,65, -2,45)	-2,3 (-2,46, 2,14)	-2,27 (-2,43, -2,11)	-1,94 (-2,46, -1,42)	-1,67 (-2,06, -1,28)	-2,03 (-2,4, -1,66)	-1,49 (-1,77, -1,2)	-0,37	-0,11		Нет данных	
Динамика НАQ (средняя)	-0,69 (-0,73, -0,56)	-0,70 (-0,74, -0,66)	-6,0 (-0,68, -0,52)	-0,59 (-0,67, 0,51)	-0,58 (-0,74, -0,42)	-0,31 (-0,43, -0,19)	-0,50 (-0,63, -0,37)	-0,72 (-0,95, -0,50)	-0,09	-0,06		Нет данных	
Пациенты, продолжающие принимать препарат, %	94,2	93,8	86,2	82	96% через 4 мес		98	100	91		Нет данных		
Рентгенологическое прогрессирование (общий счет Шарпа – ван дер Хейде)	Нет данных		0,58 (3,22)	0,38 (5)	Нет данных		Нет данных		Нет данных		Нет данных		

Примечание. В скобках представлен 95% доверительный интервал. п/к – подкожная форма, в/в – внутривенная.

СРБ <3,2) имела место у 39,5% (95% ДИ 35,8–43,1) и у 41,3% (95% ДИ 37,6–45,1) пациентов, а ремиссия (DAS28-СРБ <2,6) – у 24,2 и 24,8% пациентов соответственно. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) за 6 мес на фоне подкожного введения АБЦ снизилась на 49,1%, а у пациентов, получавших АБЦ внутривенно, – на 44,9%.

Представляют интерес данные открытой фазы этого исследования, в течение которой (в среднем 31,9 мес) все пациенты (n=1134) получали АБЦ подкожно [24]. Установлено, что как у пациентов, постоянно получавших АБЦ подкожно, так и у «переключенных» с внутривенной формы АБЦ на подкожную сохранялся удовлетворительный клинически значимый эффект. В первой группе пациентов в конце исследования эффект (ACR20/50/70) отмечен соответственно у 80,2% (95% ДИ 77,2–83,2), 63,5% (95% ДИ 58,2–68,9) и 39,5% (95% ДИ 34,0–44,9) пациентов, а во второй группе – у 80% (95% ДИ 77,0–83,0), 63,2% (95% ДИ 57,8–68,7) и 39,2% (95% ДИ 33,7–44,7) соответственно. Число пациентов с низкой активностью болезни (DAS28-СРБ <3,2) составило в сравниваемых группах 55,2% (95% ДИ 49,5–61,0) и 57,1%, а достигших ремиссии (DAS28 <2,6) – 38,5 (95% ДИ 32,9–44,2) и 34,5% (95% ДИ 28,9–40,2) соответственно.

Исследование ACCOMPANY

В этом исследовании оценивалась эффективность подкожной формы АБЦ у пациентов с РА на фоне базовой терапии МТ и без нее [27]. Через 4 и 18 мес снижение средних значений DAS28-СРБ и улучшение НАQ были выра-

жены в одинаковой степени у пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ и монотерапию АБЦ. При этом низкая активность (DAS28-СРБ <3,2) отмечена у 72,8% пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, и у 84,5% пациентов – монотерапию АБЦ, а ремиссия (DAS28-СРБ <2,6) – у 57,8 и 74,4% пациентов соответственно.

Исследование ALLOW

Целью этого исследования была оценка влияния отмены подкожного введения АБЦ на его иммуногенность [25]. В первом периоде пациенты получали АБЦ подкожно. Во втором периоде пациенты были рандомизированы (2:1) и получали плацебо (ПЛ) или АБЦ подкожно в течение 12 нед. В третьем периоде пациенты группы ПЛ были переведены на подкожную форму АБЦ, который получали в течение 12 нед. Через 6 мес и в период прерывания лечения среднее снижение DAS28-СРБ составило -2,03 на фоне постоянного подкожного введения АБЦ и -1,49 – у пациентов, которые получали ПЛ во втором периоде. В конце третьего периода (повторное назначение АБЦ подкожно) отмечено сходное снижение DAS28-СРБ как у пациентов, постоянно получавших подкожную форму АБЦ, так и у пациентов, у которых лечение было временно прекращено: -2,22 (95% ДИ -2,2, -1,94) и -2,32 (95% ДИ -2,56, -2,09). Через 9 мес в сравниваемых группах низкая активность (DAS28-СРБ) отмечена у 69,2% (95% ДИ 54,7–83,7) и у 79,7% (95% ДИ 70,6–88,9), а частота ремиссии (DAS28-СРБ <2,6) – у 51,3 и 63,5% пациентов соответственно.

Исследование ATTUNE

В этом исследовании изучалась в первую очередь безопасность терапии при «переключении» с внутривенной формы АБЦ на подкожную [26], но получены данные, подтверждающие сходную эффективность обоих путей введения АБЦ.

Исследование AMPLE

Это первое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ), в котором проведено прямое сравнение (head-to-head) эффективности двух ГИБП — подкожной формы АБЦ и человеческих моноклональных антител к ФНО α — адалимумаба (АДА) [28, 29]. Через 2 года эффективность терапии в сравниваемых группах достоверно не различалась. Так, эффект по ACR70 отмечен у 31,1% (95% ДИ 26–36,2) и у 29,3% (95% ДИ 24,3–34,2) пациентов, низкая активность (DAS28-СРБ <3,2) — у 65,3 и 50,6%, а ремиссия (DAS28-СРБ <2,6) — у 50,6 и 53,3% соответственно. При оценке влияния лечения на прогрессирование деструкции суставов отсутствие прогрессирования отмечено у 84,8 и 88,6% пациентов соответственно. Через 2 года динамика HAQ на фоне терапии подкожной формой АБЦ составила -0,6, а на фоне АДА -0,58. Отмечено уменьшение боли на 63% у пациентов, получавших АБЦ подкожно, и на 39,2% — при приеме АДА.

Исследование AVERT

Особый интерес представляет исследование AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment; фаза 3b), целью которого было оценить возможность индукции ремиссии у пациентов с ранним (длительность болезни <2 лет) активным (DAS28-СРБ >3,2) РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза [антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 100%, ревматоидный фактор (РФ) — 95%] [30]. Пациенты были рандомизированы на три группы: комбинированная терапия подкожной формой АБЦ и МТ, монотерапия АБЦ и монотерапия МТ. Через 12 мес у пациентов, которые достигли низкой активности (DAS28-СРБ <3,2), терапия была отменена (рис. 3). На фоне комбинированной терапии подкожной формой АБЦ и МТ частота ремиссии составила 60,9%, а на фоне монотерапии МТ — 43,1% [отношение шансов (ОШ)=2,01, 95% ДИ 1,18–3,43; $p=0,01$], а на фоне монотерапии АБЦ — 45,2%. Через 18 мес ремиссия (DAS28-СРБ) сохранялась

у 18,5% пациентов, получавших комбинированную терапию подкожной формой АБЦ и МТ, у 12,1% пациентов — монотерапию АБЦ подкожно и у 9,5% — монотерапию МТ. Частота ремиссии по индексу (SDAI <3,3) в сравниваемых группах составила 10,9; 8,8 и 6,9%, а по индексу Boolean — 9,2; 6,9 и 3,4% соответственно ($p>0,05$ во всех случаях) [31]. Частота развития ремиссии (DAS28-СРБ <2,6) через 12 мес на фоне комбинированной терапии подкожной формой АБЦ и МТ зависела от длительности заболевания: 33% у пациентов с длительностью заболевания до 3 мес, 14,7% — 3–6 мес и 10,2% — свыше 6 мес [32]. Среди больных, достигших ремиссии через 12 мес, она сохранялась через 18 мес после прекращения лечения у 18 из 73 (24,7%) пациентов, получавших комбинированную терапию подкожной формой АБЦ и МТ, у 14 из 50 (28%) пациентов — монотерапию АБЦ подкожно и у 9 из 53 (17%) пациентов — монотерапию МТ. Сходные данные получены при анализе эффективности терапии на основании анализа «исходов, сообщенных пациентом» (patient-reported outcome), включая недомогание, физические функции, боль, активность в течение дня [33]. Примечательно, что, несмотря на ухудшение после прерывания лечения, состояние пациентов сохранялась на более высоком уровне, чем до начала терапии в течение 6 мес наблюдения. При анализе «предикторов» безлекарственной ремиссии было установлено, что более низкое исходное значение DAS28-СРБ (ОШ=1,676; 95% ДИ 1,176–2,387) и длительность ремиссии в течение первых 12 мес терапии (ОШ=0,913; 95% ДИ 0,807–1,0033) ассоциируется с низкой активностью (DAS28-СРБ <2,6) в период между 12-м и 18-м месяцами после прекращения терапии (табл. 2) [34].

Таким образом, комбинированную терапию подкожной формой АБЦ и МТ можно рассматривать как перспективный метод индукции ремиссии при раннем РА, однако монотерапия МТ не уступает в эффективности монотерапии АБЦ подкожно. К сожалению, в целом частота безлекарственной ремиссии была относительно низкой, но все же она умеренно чаще отмечалась в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, чем монотерапию МТ. Следует обратить внимание и на ограничения исследования, к которым следует отнести относительно небольшое число пациентов, а также примене-

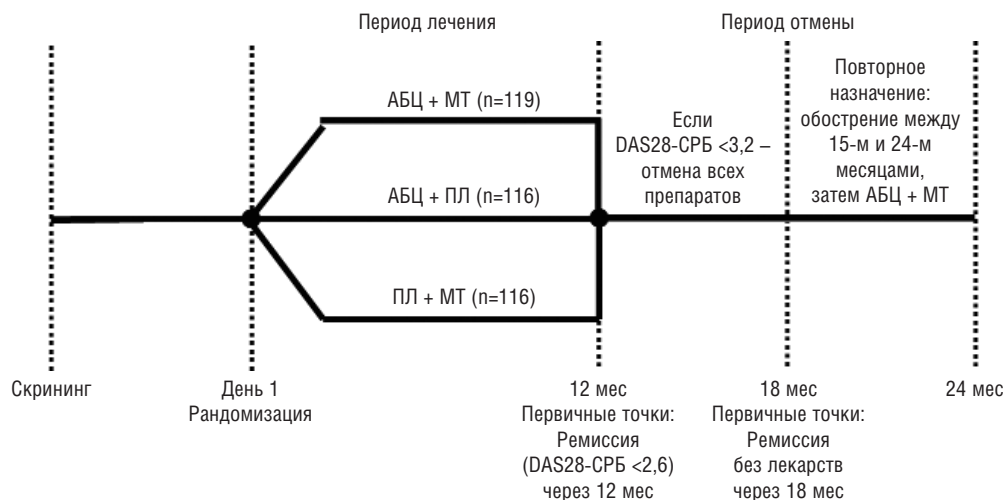


Рис. 3. План исследования AVERT. АБЦ отменяется сразу, а МТ и ГК — постепенно течение месяца

Таблица 2 Исследование AVERT: основные результаты [31]

Критерии	Снижение активности через 12 мес			Стойкое снижение активности между 12-м и 18-м месяцами		
	комбинированная терапия АБЦ + МТ (n=119)	монотерапия АБЦ (n=116)	монотерапия МТ (n=116)	комбинированная терапия АБЦ + МТ (n=84)	монотерапия АБЦ (n=66)	монотерапия МТ (n=73)
DAS28-CPB <2,6, %	60,9* (43,0–70,0)	42,5 (33,3–51,6)	45,2 (36,1–54,3)	14,8* (8,3–21,3)	12,4 (6,3–18,5)	7,8 (2,9–12,7)
DAS28-CPB <2,4, %	53,0** (43,9–62,2)	38,1 (29,1–47,0)	36,5 (36,1–54,3)	13,0 (7,5–20,6)	9,7 (5,0–16,8)	3,5 (1,0–8,7)
SDAI ≤2,8, %	42,0 (33,2–62,2)	31,0 (22,6–39,5)	27,6 (19,5–35,7)	9,2 (4,0–14,5)	9,5 (4,2–14,8)	5,2 (1,1–9,2)
SDAI ≤3,3, %	42,0 (33,2–50,9)	29,3 (21,0–37,6)	25,0 (17,1–32,9)	9,2 (4,0–14,5)	7,8 (2,9–12,6)	6,0 (1,7–10,4)
Ремиссия Boolean, %	37,0 (28,3–45,7)	26,7 (18,7–34,8)	22,4 (14,8–30,0)	6,7 (3,0–12,8)	6,0 (2,5–12,0)	1,7 (0,2–6,1)

Примечание. * – АБЦ + МТ vs МТ [p=0,01; ОШ=2,0 (95% ДИ 1,2–3,4)]; * – АБЦ + МТ vs МТ [p=0,045; ОШ=2,5 (1,0–6,2)]; ** – АБЦ + МТ vs МТ [p=0,006; ОШ=2,1 (95% ДИ 1,3–3,7)]; АБЦ + МТ vs МТ [p=0,002; ОШ=7,3 (95% ДИ 2,1–25,3)].

ние согласно протоколу фиксированной дозы таблетированного МТ (максимально 20 мг/нед), а не более эффективной подкожной формы МТ в высокой дозе. Это не позволяет сделать окончательный вывод об истинных клинических преимуществах комбинированной терапии АБЦ и МТ по сравнению с монотерапией МТ в отношении индукции ремиссии при раннем РА.

Безопасность

Данные, касающиеся нежелательных реакций (НР) на фоне терапии подкожной формой АБЦ, суммированы в табл. 3. Недавно были проанализированы материалы 5 РПКИ и открытых исследований, в которые было включено 1879 пациентов, получавших лечение подкожной формой АБЦ (4214 пациенто-лет) [35]. Средняя длительность лечения составила 27,3±9,1 мес. Только у 3,5% пациентов отмечено развитие инъекционных реакций, в большинстве (94%) случаев – умеренных, и только у двоих они послужили основанием для прекращения лечения. Примечательно, что, по данным исследования AMPLE, частота инъекционных реакций на фоне лечения АДА была выше и составила 9,3%, при этом три пациента прервали лечение, в то время как на фоне лечения подкожной формой АБЦ отмен из-за этого осложнения не наблюдалось. Риск развития (incidence rate – IR) инфекционных осложнений составил 1,94 (95% ДИ 1,5–2,5). Наиболее частыми тяжелыми инфекционными осложнениями были пневмонии, инфекции мочеполовой системы, гастроэнтерит. Развитие туберкулеза отмечено только у одного пациента. IR (исключая рак кожи,

не связанный с меланомой) составил 0,68 (95% ДИ 0,45–1,05). Самыми частыми аутоиммунными нарушениями были псориаз (IR=0,29) и синдром Шегрена (IR=0,19). Важно, что длительное лечение подкожной формой АБЦ не сопровождалось нарастанием частоты НР. За период наблюдения умерли 17 пациентов (IR=0,55), что соответствует летальности на фоне внутривенного введения АБЦ и других ГИБП.

Иммуногенность

Иммуногенность, проявляющаяся в синтезе антител к вводимым лекарственным препаратам, в первую очередь ГИБП, относится к числу потенциально опасных осложнений, снижающих эффективность терапии и увеличивающих риск НР [36, 37]. По данным исследования ACQUIRE, подкожная и внутривенная формы АБЦ обладают сходной иммуногенностью (соответственно 0,4 и 0,7%) [23]. В исследовании ATTUNE было показано, что риск иммуногенности после «переключения» с внутривенного АБЦ на подкожный очень низкий и не приводит к увеличению частоты НР или снижению эффективности терапии [26]. Отмена и повторное назначение подкожного введения АБЦ (исследование ALLOW) приводит к транзиторному минимальному (период 2) увеличению иммуногенности, с последующим ее снижением при повторном назначении АБЦ (период 3) [25]. Иммуногенность подкожной формы АБЦ не зависела от сопутствующего применения МТ и была сходной на фоне как монотерапии АБЦ подкожно (2%), так и комбинированной терапии АБЦ и МТ (3,9%) [27].

Таблица 3 НР на фоне лечения подкожной формой АБЦ

Исследование	Тяжелые НР, %	Все инфекции, %	Тяжелые инфекции, %	Кожные инъекционные реакции, %	Аутоиммунные реакции, %	Злокачественные новообразования, %
Все исследования	0–6 мес: 9 (8–12) 6–12 мес: 11 (9–13) 12–18 мес: 8 (6–11) 18–24 мес: 9 (6–13)		2,4 (1,6–3,7) 2,1 (1,3–3,4) 2,1 (1,3–1,4) 1,5 (0,7–3,4)	5,6 (4,2–7,4) 0,7 (0,3–1,6) 1,4 (0,8–1,6) 0		
ACQUIRE [23]	1,1	31,8	0,7	2,6	1	0,4
ALLOW [25]	Период 1: 0,6 Период 2: 0 Период 3: 0	25,1 12,5 17,5	0,6 0 0	1,2 0 0	0 0 0	0 0 0
ATTUNE [26]	0,8	16,3	0	1,6	0	0
ACCOMPANY [27]	4	–	3	7	0	0
AMPLE [28]	1,3	2,2	2,2	3,2	3,1	1,6
AVERT [30]	АБЦ + МТ: 6,7 АБЦ: 12,1 МТ: 7,8	Нет данных	0,8 3,4 0	Нет данных	Нет данных	0,8 1,7 0,9

Завершая обсуждение основных результатов, касающихся эффективности и безопасности подкожного введения АБЦ при РА, следует обратить внимание на материалы недавно подготовленного систематического обзора и мета-анализа (сетевой) 21 РПКИ, посвященных сравнению эффективности и безопасности подкожной и внутривенной форм АБЦ и 5 ингибиторов ФНО α , моноклональных антител к рецепторам ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ), а также перорального ингибитора JAK – тофацитиниба – в комбинации с МТ [38]. Установлено, что и подкожная, и внутривенная формы АБЦ обладают сходной эффективностью, но безопасность (риск инфекционных осложнений, тяжелых инфекций и тяжелых НР) был ниже на фоне подкожного введения АБЦ, чем других ГИБП (табл. 4). Следует, однако, подчеркнуть, что эти различия были статистически не достоверны.

Новые механизмы действия абатацепта

Т-клетки

У больных РА, являющихся носителями аллелей HLA-DR4 (HLA-DRB1*0401 и HLA-DRB1*0404), активация CD4+ Т-клеток определяется способностью ТКР взаимодействовать с цитруллинированными пептидными антигенами (см. ниже), образующими высокоаффинный комплекс с участком ТКР, содержащим общую аминокислотную последовательность в третьей гипервариабельной области HLA-DR β 1 (shared epitope). Важной особенностью нарушения Т-клеточного иммунитета при РА является увеличение клональной экспансии Т-клеток, лишенных CD28 (CD28^{null}), которые могут относиться к субпопуляциям CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [39]. Формирование CD4+CD28^{null} Т-клеток связывают с повторной антигенной стимуляцией, индуцированной хроническим воспалением или инфекцией [40]. Эта субпопуляция Т-клеток обладает характеристиками цитотоксических Т-клеток памяти, устойчива к апоптозу, синтезирует интерферон γ [41, 42], ее экспансия ассоциируется с развитием внесуставных проявлений РА, неблагоприятным прогнозом и атеросклеротическим поражением сосудов [43, 44]. В недавних исследованиях было показано, что при РА лечение АБЦ приводит к снижению количества CD8+CD28^{null} Т-клеток [45, 46] в периферической крови и патологической олигоклональности ТКР, экспрессирующихся на Т-клетках [39, 47]. Следует подчеркнуть, что НПВП, МТ и ингибиторы ФНО α не оказывают влияния на уровень CD28^{null} Т-клеток [48, 49]. Эти данные можно рассматривать как доказательство уникального механизма действия АБЦ при РА.

По современным представлениям, Т_{рег}-клетки играют фундаментальную роль в поддержании иммунологического гомеостаза и ограничения экспансии Т_{эфф} при РА [50–52]. Установлено, что CTLA4 экспрессируется на мембране Т_{рег} и участвуют в реализации их ингибиторной функции за счет подавления функции

CD80/CD86 [53, 54]. Этот механизм может быть связан с рядом взаимодействующих факторов, основной из которых, как полагают, связан с нарушением синтеза иммунорегуляторного фермента индоламин-2,3-деоксигеназы (ИДО) [55–57]. Этот фермент катализирует конверсию L-триптофана в N-формилкинуренин – иммунотоксин, проявляющий многообразные патологические эффекты, в том числе при злокачественных новообразованиях, кардиоваскулярных заболеваниях и болезни Альцгеймера. Недавно установлено, что нарушение экспрессии CTLA4 на Т_{рег} при РА связано с избыточным метилированием CpG-остатков (–658) в промотерном участке гена CTLA4, что в свою очередь подавляет функцию фактора транскрипции NF-AT (Nuclear factor of activated T-cells), участвующего в активации Т-клеток [58]. Полагают, что именно эпигенетическая модификация гена CTLA4 предотвращает активацию ИДО-зависимого пути регуляции АПК, что и обуславливает дефект Т_{рег} при РА [58, 59]. Недавно получены данные о том, что иммуномодулирующий эффект АБЦ связан с индукцией ИДО в АПК [60, 61]. В то же время при изучении динамики уровня CD25^{high}FoxP3 Т_{рег} в периферической крови пациентов с РА отмечено их снижение [62, 63], отсутствие динамики [64] или увеличение [44]. Тем не менее имеются данные, что АБЦ восстанавливает, по крайней мере частично, функциональный дефект Т_{рег} [64], хотя другие исследователи не обнаружили этого действия у АЦЦП-позитивных больных РА [63].

Другой важнейший аспект иммунопатологии РА связан с образованием Th17-клеток, которым придают ведущую роль в развитии синовиального воспаления и деструкции суставов [65–67]. Наряду с усилением экспрессии «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, ИЛ17А стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 2, 9, 13, дифференцировку остеокластов (ОК) за счет активации синтеза RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) или экспрессии RANKL на предшественниках ОК. Следует особо подчеркнуть, что под влиянием «провоспалительных» цитокинов Т_{рег} могут трансформироваться (феномен пластичности Т_{рег}) в Th17-клетки, и наоборот – в случае эффективного подавления воспаления [67]. Однако данные, касающиеся влияния АБЦ на уровень Th17-клеток, противоречивы [44, 63], что, вероятно, может быть связано как с подбором пациентов, так и с методическими особенностями определения Th17-клеток в периферической крови. Наиболее убедительными представляются результаты, полученные группой японских авторов [68, 69], которые провели исследования широкого спектра субпопуляций Т-клеток: CD3, CD4, CD8, CD28, CD54R0, активированных Т-клеток (CD25, CD69, CD62L–), Т_{рег} (CD4+CD25+Foxp3+), Th17-клеток и концентрации «провоспалительных» цитокинов в крови больных РА на фоне лечения АБЦ. Отмечено снижение уровня

Таблица 4 Сравнительная эффективность и безопасность подкожной формы АБЦ по сравнению с ингибиторами ФНО α и ТЦЗ, ОШ (95% ДИ) [38]

Препараты	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 <2,6	Отсутствие инфекций	Отсутствие тяжелых инфекций	Отсутствие тяжелых НР
ТЦЗ	1,12 (0,91–1,49)	1,03 (0,86–1,26)	0,98 (0,70–1,22)	0,82 (0,68–1,20)	0,96 (0,68–1,20)	1,51 (0,76–4,26)	1,11 (0,73–1,83)
Ингибиторы ФНО α	0,96 (0,78–1,13)	1,01 (0,87–1,17)	0,98 (0,79–1,16)	0,94 (0,73–1,13)	1,06 (0,88–1,32)	1,54 (0,85–3,79)	1,25 (0,89–1,95)

CD4+ИЛ17А в периферической крови, что коррелировало с положительной динамикой индекса DAS28, уменьшением концентрации ИЛ6 и ММР3. Принимая во внимание, что T_{reg} обладают способностью дифференцироваться в Th17-клетки, в том числе и при участии ИЛ6, а ИЛ17 (и ИЛ6) являются мощными индукторами RANKL на остеобластах (ОБ) и синовиальных фибробластах, эти результаты позволяют объяснить многоплановый механизм действия АБЦ на синовиальное воспаление и костную резорбцию при РА.

Костная ткань

Известно, что клетки иммунной системы играют важную роль в регуляции костного метаболизма в норме и на фоне развития воспаления [70, 71]. Активированные лимфоциты индуцируют костную резорбцию посредством синтеза RANKL (ключевой остеокластогенный цитокин), ФНО α (ключевой фактор воспаления при РА) и широкого спектра RANKL-независимых остеокластогенных цитокинов [70]. Имеются данные, что АБЦ подавляют потерю костной ткани, индуцированную овариэктомией или введением паратиреоидного гормона за счет подавления активации Т-клеток, экспрессии ФНО α и взаимодействия между Т-клетками и ДК [72, 73]. В других исследованиях было показано, что *in vitro* АБЦ напрямую ингибируют дифференцировку ОК в отсутствие Т-клеток и индуцированную воспалением потерю костной ткани *in vivo* у мышей с экспериментальным артритом [74]. Кроме того, АБЦ оказывает анаболическое действие на костную ткань у мышей посредством усиления синтеза Wnt-10b, стимулирующего образование костной ткани [75].

В-клетки и аутоантитела

В-клетки играют важную роль в иммунопатогенезе РА за счет многих механизмов: синтез аутоантител и «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6 и др.); антиген-презентирующая и костимулирующая функции, приводящие, как уже отмечалось, к активации аутореактивных Т-клеток [76, 77]. В сыворотке и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью: РФ IgG, IgM и IgA изотипов, представляющие собой антитела к Fc-фрагменту молекулы IgG, и аутоантитела, реагирующие с разнообразными антигенными эпитопами, универсальной характеристикой которых является посттрансляционная модификация [78], опосредованная их цитруллинированием (т. е. заменой в молекуле белков аминокислоты аргинина на цитруллин под влиянием фермента пептидил аргинин дезаминаза — ПАД) [79]. Предполагается участие и других, менее охарактеризованных, механизмов формирования аутоантигенных эпитопов: карбамилрование, перекисное окисление, гликозилирование и др. [80, 81]. Однако особое клиническое и патогенетическое значение придают антителам к цитруллин-содержащим белкам (АЦБ) [82, 83]. Для их определения разработаны стандартизованные тест-системы, позволяющие выявлять антитела к специально синтезированным циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), которые с успехом применяются в клинической практике в течение последних 10 лет [84–86]. Следует напомнить, что IgM РФ и АЦЦП (а также АМЦВ) являются основными лабораторными диагностическими маркерами РА, включенными в новые клас-

сификационные критерии диагностики РА Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [87]. Однако определение АЦЦП (и в меньшей степени IgM РФ) имеет существенное значение не только для диагностики РА, но и для прогнозирования риска развития РА у здоровых людей [88] (они обнаруживаются в сыворотках пациентов более чем за 10 лет до первых симптомов РА) и трансформации недифференцированного артрита (НДА) в РА [89]. Гиперпродукция АЦЦП (особенно в комбинации с РФ) ассоциируется с прогрессированием деструкции суставов [82, 90], развитием экстраартикулярных (системных) проявлений [82], повышением общей летальности, связанным с более частым развитием коморбидных состояний, в первую очередь, кардиоваскулярных осложнений [91, 92], «резистентностью» или, напротив, «чувствительностью» к терапии теми или иными противовоспалительными препаратами [93]. В настоящее время выделяют два основных клинико-лабораторных субтипа РА: АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный. Они различаются молекулярными механизмами патогенеза, факторами генетической предрасположенности (HLA-DR и др.) и внешней среды (курение, пародонтоз, легочная инфекция и др.), тяжестью течения и эффективностью проводимой терапии, которые ассоциируются с АЦЦП-позитивным субтипом заболевания [94].

Кинетика синтеза и биологические свойства АЦБ в целом соответствуют характеристикам аутоантител с другой специфичностью, но с некоторыми особенностями, которые прослеживаются при динамическом их определении в процессе прогрессирования РА. К ним относятся тонкая (*fine*) специфичность в отношении аутоантигенных эпитопов, «расширение эпитопа» (*epitope spreading*) и тенденция к перекрестной реактивности с цитруллинированными и другими посттрансляционно модифицированными белками не только человека, но и микроорганизмов [95–97]. Феномен «расширения эпитопа» АЦБ (т. е. способность реагировать с большим числом аутоантигенов) [98], выявляется до развития клинических симптомов РА [99], а в развернутой стадии заболевания специфичность аутоантител уже существенно не меняется [100]. Таким образом, вначале «аутоиммунный ответ» направлен на ограниченное число аутоантигенных эпитопов, а затем наблюдается нарастание спектра аутоантител к различным по эпитопной специфичности цитруллинированным белкам и их концентрации в сыворотке [101]. Однако ни эпитопная специфичность АЦБ, ни выраженность феномена «расширения эпитопа» не коррелируют с клинической активностью и характером прогрессирования РА [102, 103]. На первом этапе гуморального иммунного ответа активированные антигенами В-клетки синтезируют антитела IgM изотипа, а после активации Th-клеток начинают синтезировать антитела IgG, IgA и IgE изотипов — так называемое «переключение изотипов» (*isotype switching*). Примечательно, что у здоровых родственников пациентов с РА обнаруживаются меньше изотипов АЦЦП, чем у пациентов с РА [104]. В то же время гиперпродукция IgG АЦЦП в большей степени позволяет прогнозировать развитие РА, чем АЦЦП других изотипов [105]. При этом обнаружение в сыворотках пациентов с РА АЦЦП всех основных изотипов ассоциируется с риском прогрессирования деструкции суставов [106]. Интересно, что АЦЦП обладают

низкой avidностью и не претерпевают процесса, который определяется как «созревание avidности» (avidity maturation), несмотря на «переключения изотипов» в процессе развития заболевания [107, 108], что отличает АЦБ от других типов аутоантител.

Важной характеристикой АЦБ при РА является нарушение гликозилирования (процесс присоединения моносахаридов к белку) молекулы иммуноглобулина [109]. Напомним, что IgG — мощный эффекторный белок, который не только связывается с антигенами посредством Fab-фрагмента, но и регулирует активность иммунных клеток, взаимодействуя с их Fc-рецепторами (FcR). Характер этого взаимодействия зависит от присутствия N-гликана, связанного с аспарагином в позиции 297 (Asn²⁹⁷). Нарушение гликозилирования приводит к изменению конформации Fc-фрагмента IgG, что в свою очередь меняет характер взаимодействия IgG с FcR клеток. Отсутствие остатка сиаловой кислоты усиливает аффинность IgG к FcR и тем самым изменяет биологическую функцию антител. При исследовании гликозилирования Fc-фрагмента IgG АЦЦП были выявлены существенные отличия в степени галактозилирования по сравнению с общим IgG1 в сыворотке [110] и между АЦЦП, присутствующими в сыворотке и синовиальной жидкости [111]. Интересно, что незадолго до появления симптомов заболевания отмечено существенное изменение гликозилирования (галактозилирования и фукозилирования) Fc-фрагмента молекулы IgG АЦЦП с формированием так называемого «провоспалительного фенотипа» этих антител [112]. Совсем недавно появились данные о присутствии N-гликана в Fab-фрагменте молекулы IgG, которое оказывает влияние на аффинность и продолжительность полужизни антител [113, 114]. При этом, согласно предварительным результатам, гликозилирование Fab-фрагмента молекулы АЦБ зависит от процесса соматической гипермутации (точечные мутации в V-областях генов иммуноглобулинов, являющиеся дополнительным механизмом формирования разнообразия антител), которая, в свою очередь, связана с Th1-зависимой активацией В-клеток. Все это вместе взятое указывает на выраженные изменения молекулярной структуры АЦБ в период, предшествующий клинической манифестации болезни, нарастающий в процессе прогрессирования болезни.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ и РФ являются не только чувствительными и специфичными биомаркерами РА (невинный свидетель — innocent bystander), но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Представляется, что АЦБ, будучи весьма гетерогенной популяцией аутоантител, существенно различаются по патогенному потенциалу и вкладу в развитие и прогрессирование РА на разных стадиях болезни. Полагают, что это зависит от воздействия дополнительных экзогенных или эндогенных факторов (так называемый «второй сигнал») — инфекция, генетические факторы, репертуар ТКР, эпигенетические нарушения и др., — усиливающих «провоспалительный» потенциал АЦБ. Однако истинная природа факторов, обеспечивающих нарастание патогенного потенциала АЦБ, требует дальнейшего изучения [83]. Рассмотрим основные факты, свидетельствующие о прямом участии аутоантител в иммунопатогенезе РА.

Имеются данные об «артритогенном» действии АЦБ. Иммунные комплексы, содержащие цитруллинированный фибриноген, стимулируют макрофаги в отношении синтеза ФНО α посредством Toll-подобных рецепторов 4 или связывания АЦБ с FcR [115, 116]. Пассивное введение АЦБ усиливает повреждение суставов при коллагеновом артрите у мышей [117]. В других исследованиях было показано, что антитела к цитруллинированному и не цитруллинированному коллагену II типа связываются с хрящом и синовиальной мембраной и вызывают развитие артрита у мышей [118]. АЦБ способны индуцировать активацию комплемента по классическому и альтернативному пути [119]. Это во многом объясняет тот факт, что IgM РФ существенно потенцирует патогенный эффект АЦБ в отношении развития воспаления. Это обусловлено образованием РФ/АЦБ-содержащих иммунных комплексов, активирующих систему комплемента, компоненты которой, в свою очередь, стимулируют синтез «провоспалительных» цитокинов макрофагами [120, 121] и деструкцию костной ткани [122].

Особый интерес представляют данные о том, что АЦБ распознают цитруллинированный виментин, присутствующий на мембране предшественников ОБ. Это объясняют локальной экспрессией и активацией ПАД, запускающей процесс цитруллинирования виментина, что, в свою очередь, приводит к усилению дифференцировки ОК посредством аутокринной стимуляции синтеза ФНО α [123]. Выше уже подчеркивалось потенциальное значение гликозилирования АЦБ в реализации их патогенной активности. Совсем недавно U. Naege и соавт. [124] было показано, что потеря сиаловой кислоты (десиалирование) IgG АЦБ, присутствующих в сыворотках пациентов с РА, ассоциируется с нарушением архитектоники костной ткани у этих пациентов. В других исследованиях было показано, что потеря костной ткани у АЦЦП-позитивных пациентов развивается до возникновения клинических проявлений РА [125], однако связано ли это с формированием «провоспалительного фенотипа» АЦБ, обусловленного нарушением их гликозилирования, не известно.

Важный патогенетический механизм, опосредованный АЦБ, — активация процесса, который получил название NETosis (Neutrophil Extracellular Trap — нейтрофильная внеклеточная ловушка), нейтрофилами [126]. Установлено, что нейтрофилы, изолированные из крови пациентов с ИВРЗ, характеризуются избыточным NETosis, который проявляется экстернализацией аутоантигенов и иммуностимулирующих молекул. Получены данные об усилении NETosis в кровяном русле и синовиальной жидкости пациентов с РА [127]. При этом выраженность данного процесса коррелировала с гиперпродукцией АЦБ и маркерами системного воспаления. Сыворотка, содержащая высокие титры АЦЦП и/или РФ, а также фракция IgG и антитела к виментину, изолированные из крови пациентов с РА, обладали способностью усиливать NETosis, с экстернализацией цитруллинированных белков нейтрофилами. Примечательно, что «провоспалительные» цитокины (ИЛ17A и ФНО α) обладают способностью индуцировать NETosis нейтрофилов, выделенных из крови пациентов с РА, а продукты NET усиливали «воспалительный ответ» синовиальных фибробластов — синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8), хемокинов и молекул клеточной адгезии.

Анти-В-клеточные эффекты абатацепта

Недавно расшифрован новый механизм действия АБЦ, связанный с подавлением В-клеточного иммунитета, который опосредуется влиянием на функциональную активность нерецепторной тирозинкиназы Syk (Spleen tyrosine kinase). Напомним, что Syk рассматривается как ключевой регулятор функциональной активности В-клеток, а именно — генерации В-клеток памяти и синтеза аутоантител плазматическими клетками [128]. Предполагается, что фосфорилирование Syk в В-клетках может приводить к В-клеточной гиперреактивности и, в частности, к гиперпродукции РФ и АЦБ [129, 130]. Важно, что на фоне приема АБЦ (но не ингибиторов ФНО α) отмечено существенное снижение фосфорилирования Syk в В-клетках, наряду с уменьшением числа Т-фолликулярных хелперных клеток (Tfh) и их способности к дифференцировке и пролиферации. Напомним, что Tfh, экспрессируя хемокиновые рецепторы (CXCR5), мигрируют в В-клеточные фолликулы, где их взаимодействие с В-клетками определяет «переключение изотипов» и «созревание» аффинности антител [131]. Сходные данные получены другими исследователями [132], которые обнаружили, что у мышей с экспериментальным артритом лечение АБЦ приводит к существенному снижению количества Tfh. В этом контексте представляют интерес данные о том, что у мышей с коллагеновым артритом, подвергнутых тимэктомии и деплеции CD4⁺клеток, лечение АБЦ приводит к подавлению развития артрита, что ассоциируется со снижением синтеза антиколлагеновых антител [133]. Можно полагать, что одним из механизмов действия АБЦ является селективный контроль активации Tfh, который, наряду с ингибцией Syk, приводит к нарушению взаимодействия Т- и В-клеток и, тем самым, подавлению синтеза «патогенных» аутоантител. Наконец, как уже отмечалось, синтез «патогенных» АЦБ, обладающих гликозилированным Fab-фрагментом, зависит от активации Т-клеток, а следовательно, может потенциально блокироваться АБЦ (Huizinga T.W.J., персональное сообщение).

В целом, все эти и многие другие данные, ранее обобщенные в обзоре М. Cutolo и S. Nadler [134], свидетельствуют о многообразии механизмов действия АБЦ при РА, выходящих за рамки только последствий блокады стимуляции Т-клеток.

Серологические предикторы эффективности терапии абатацептом

Данные, полученные в отношении анти-В-клеточных эффектов терапии АБЦ, в определенной степени соотносятся с материалами недавних исследований, свидетельствующих о более высокой эффективности терапии АБЦ у пациентов, серопозитивных по РФ и АЦЦП, чем у негативных по этим антителам. Ранее сходные данные были получены в отношении классического анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ) [135, 136]. Следует подчеркнуть, что эффективность ингибиторов ФНО α и ТЦЗ не коррелирует с серопозитивностью по РФ или АЦБ [136, 137]. Хотя материалы метаанализа не выявили связи между эффективностью АБЦ и позитивностью по РФ [136], авторы рассмотрели только два ранних РПКИ, касающихся изучения этого препарата, в которых концентрация АЦЦП не анализировалась [138, 139]. Результаты недавних исследований позволили прийти к противоположным выводам. Так, при детальном анализе дан-

ных исследования AMPLE было показано, что эффективность (динамика DAS28-СРБ, общая оценка состояния пациентов, боль, SF-36) подкожного твевдения АБЦ (но не АДА) коррелирует с выраженным увеличением базального уровня АЦЦП [140, 141]. При разделении пациентов по квартилям концентрации АЦЦП оказалось, что АБЦ в подкожной форме существенно эффективнее АДА у пациентов с самым высоким титром АЦЦП (4-й квартиль) по частоте как ремиссии (DAS28-СРБ <2,6; $p=0,003$), так и нормализации HAQ ($p=0,021$).

По данным исследования AVERT, эффективность комбинированной терапии АБЦ и МТ была выше у пациентов, серопозитивных по IgM АЦЦП до начала терапии, чем у IgM АЦЦП-негативных пациентов, а у больных с сероконверсией (исчезновение АЦБ на фоне лечения у пациентов с исходно повышенным уровнем) частота ремиссии (Boolean) была выше, чем у больных со стойким повышением титров АЦБ [142].

Данные исследования ABROAD (ABatacept Research Outcome as a first-line biological Agent in the real world) [143], в которое вошли пациенты с развернутым РА, свидетельствуют о корреляции между очень высокими титрами АЦЦП (> 90 ед/мл) и эффективностью терапии (ремиссия по SDAI) АБЦ (ОШ=4,44; 95% ДИ 1,28–15,38; $p=0,019$). Последующий анализ исследования ABROAD на большем клиническом материале показал, что связь между обнаружением АЦЦП и эффективностью АБЦ (развитие стойкой ремиссии) прослеживается в первую очередь у пациентов старше 65 лет (ОШ=6,56; 95% ДИ 1,34–50,39; $p=0,017$), в то время как у пациентов более молодого возраста с развитием ремиссии более четко коррелировал прием МТ (ОШ=5,09; 95% ДИ 1,42–24,71; $p=0,011$) [144]. Сходные данные представлены в материалах японского регистра пациентов с РА (Tsurumai Biologics Communication Registry; $n=508$) [145]. Выявлены более высокая эффективность АБЦ у пациентов, серопозитивных по РФ ($p<0,05$), в течение первых 52 нед лечения и более низкая частота прерывания лечения из-за отсутствия эффекта в течение 4 лет наблюдения. J.E. Gottenberg и соавт. [146] проанализировали материалы 9 европейских регистров РА (ARTIS, ATTRA, BIOBADASER, DANBIO, GISEA, NOR-DMARD, ORA, SCQM, Reuma.pt), в которые вошел 3461 пациент, получавший АБЦ. Установлено, что позитивность по РФ и АЦБ ассоциировалась с более длительным приемом АБЦ. Опасность прерывания лечения (hazard ratio — HR) по любым причинам в течение года для серопозитивных по РФ пациентов составила 0,83 (95% ДИ 0,73–0,94) и для серопозитивных по АЦЦП пациентов — 0,79 (95% ДИ 0,69–0,92), в связи с неэффективностью — 0,70 (95% ДИ 0,60–0,81) и 0,69 (95% ДИ 0,58–0,82) соответственно ($p<0,001$). Частота умеренного/хорошего клинического эффекта по критериям EULAR была выше у серопозитивных по РФ (81,4%) и АЦЦП (82,4%) пациентов, чем у серонегативных (79,7 и 79,7% соответственно; различия не достоверны).

Таким образом, АБЦ более эффективен при РФ/АЦЦП-позитивном субтипе РА. Но, поскольку в подавляющем большинстве исследований оценивалась связь между базальным уровнем АЦЦП и эффективностью комбинированной терапии АБЦ и МТ, представляется уместным упомянуть данные исследования PROMT (PRObable RA: Methotrexate versus Placebo Treatment),

в котором анализировалась способность МТ замедлять трансформацию раннего НДА в достоверный РА [147]. Оказалось, что эффективность монотерапии МТ существенно выше у пациентов с низким/умеренным уровнем АЦЦП, чем у серонегативных или высоко серопозитивных по АЦЦП пациентов [148]. Таким образом, серопозитивность по АЦЦП является предиктором эффективности терапии не только АБЦ, но и МТ, хотя и в неодинаковой степени.

Анализ материалов исследования AVERT свидетельствует о том, что комбинированная терапия подкожной формой АБЦ и МТ ассоциируется с более выраженным (по сравнению с монотерапией этими препаратами) снижением уровня всех изотипов АЦЦП (IgG, IgA, IgM) и антител к широкому спектру цитруллинированных белков [149]. Интересные данные, клиническое и патогенетическое значение которых нуждается в дальнейшем изучении, получены S. Connolly и соавт. [150]. Авторы исследовали «тонкую» (fine) специфичность и динамику АЦБ на фоне лечения подкожной формой АБЦ и АДА (исследование AMPLE). Отмечена более высокая эффективность (индексы DAS28-СРБ и HAQ) терапии как АБЦ, так и АДА у серопозитивных по АЦЦП пациентов по сравнению с АЦЦП-негативными. При этом динамика титров антител не была связана с клинической эффективностью терапии обоими препаратами. Но если на фоне АБЦ отмечено снижение концентрации АЦЦП через 1 год и 2 года лечения, то в группе пациентов, получавших АДА, напротив, наблюдалось нарастание титров АЦЦП к концу второго года терапии, несмотря на хороший клинический эффект в обеих группах пациентов. При этом титры некоторых исследованных антител (к апополипротеину Е, гистонам 2А/2В) в большей степени снижались на фоне АБЦ, чем АДА. Однако S. Anno и соавт. [151] (исследование AIRTIGHT) не обнаружили влияния АБЦ на уровень АЦЦП, РФ и аутоантител к гликозилированному Ig (ауто-gIg) у пациентов с развернутым РА (средняя продолжительность болезни 11,7 года), получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ или МТ в комбинации с другими ГИБП (ингибиторы ФНО α и ТЦЗ). Через 48 нед в обеих группах пациентов отмечено снижение активности заболевания, но если на фоне терапии АБЦ титры антител и частота их обнаружения не менялись, то у пациентов, получавших лечение другими ГИБП, отмечено достоверное снижение уровня АЦЦП ($p < 0,001$), РФ ($p < 0,001$) и ауто-gIg ($p < 0,002$). По мнению авторов, это может быть связано с тем, что пациентам, получавшим АБЦ, реже (и в более низкой дозе) назначался МТ, чем пациентам, леченным другими ГИБП ($p < 0,05$).

Известно, что лечение ингибиторами ФНО α ассоциируется с увеличением титров антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к ДНК (анти-ДНК), что, в свою очередь, может приводить к развитию волчаночно-подобных и других аутоиммунных синдромов и резистентности к терапии [152]. Установлено, что «переключение» с химерных моноклональных антител к ФНО α инфликсимаба (ИНФ) на АБЦ (исследование ATTEST) приводит к снижению частоты обнаружения АНФ и анти-ДНК, а материалы исследования AMPLE свидетельствуют о более редком обнаружении этих антител на фоне лечения АБЦ, чем АДА [153].

В исследовании M. Scarsi и соавт. [154] установлено, что на фоне лечения АБЦ наблюдается достоверное снижение концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), легких цепей иммуноглобулинов, АЦЦП (IgG и IgA изотипов) и РФ (IgG, IgM, IgA изотипов), а также числа «переключенных» (post-switch) циркулирующих В-клеток памяти. Ранее T.W.J. Huizinga и соавт. [155] проанализировали частоту «сероконверсии» (переход от серопозитивности по АЦЦП и РФ к серонегативности) у пациентов с НДА (исследование ADJUST) и ранним РА (AGREE), получавших лечение АБЦ и МТ. Оказалось, что комбинированная терапия АБЦ и МТ чаще приводит к «сероконверсии» РФ и АЦЦП, чем монотерапия МТ, и сохраняется после прерывания лечения этими препаратами. Таким образом, вся совокупность полученных в настоящее время данных свидетельствует о том, что АБЦ (в комбинации с МТ) более эффективен при РФ/АЦЦП-позитивном субтипе РА и что комбинированная терапия АБЦ и МТ в наибольшей степени оказывает подавляющее влияние на синтез этих антител.

Завершая рассмотрение материалов, касающихся влияния АБЦ на серологические параметры РА, следует подчеркнуть, что важный с клинической точки зрения вопрос о том, можно ли ориентироваться на динамику титров РФ и АЦЦП в качестве дополнительного критерия эффективности терапии БПВП и ГИБП, до конца не решен [156]. Имеются данные, что на фоне лечения МТ или МТ в комбинации с различными БПВП или ГИБП отмечается уменьшение концентрации РФ и АЦЦП через 6 мес, ассоциирующееся с положительной динамикой воспалительной активности болезни [157]. При этом титры РФ снижались быстрее, чем АЦЦП, и у большего числа пациентов. В другом исследовании, основанном на анализе материалов исследования SWEFOT [158], установлено, что раннее назначение МТ и, при его недостаточной эффективности, других БПВП или ИНФ ассоциируется с «сероконверсией» АЦЦП, прежде всего — АМЦВ, что, в свою очередь, коррелирует с замедлением деструкции суставов [159]. По данным M.M.T.M. Allu и соавт. [160], у пациентов с ранним РА на фоне монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и глюкокортикоидами (ГК) наблюдалось снижение клинической активности заболевания (индекс SDAI), титров АЦЦП ($p < 0,001$) и цитокинов (ИЛ4, ИЛ7, ИЛ8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и сосудистого эндотелиального фактора роста) в сыворотке крови ($p < 0,0001$). Однако ни базальный уровень АЦЦП, ни его динамика через 6 мес терапии не коррелировали с активностью заболевания (индекс SDAI). В другом исследовании было показано, что на ранней стадии РА отмечается выраженное колебание титров АЦЦП и РФ, которое не было связано с клиническими исходами заболевания [161]. В то же время нельзя исключить, что, учитывая патогенный потенциал АЦБ, в перспективе динамика уровня антител на фоне противовоспалительной терапии сможет позволить оценить ее эффективность в отношении прогрессирования деструкции суставов. Это может иметь важное клиническое значение с точки зрения отдаленного прогноза, связанного с нарушением функциональной активности и трудоспособности.

Молекулярные механизмы действия абатацепта

Представляется важным остановиться на недавно полученных данных, касающихся расшифровки молеку-

лярных «мишеней», определяющих противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты АБЦ. S. Bandyopadhyay и соавт. [162] изучили профиль транскрипции информационной РНК (иРНК) в клетках периферической крови (Affimetrix U219) у пациентов, включенных в исследование AMPLE (n=566). На фоне лечения АБЦ через 3 мес отмечено увеличение транскрипции 256 генов, а на фоне АДА — 634 генов. Выявлена перекрестная экспрессия иРНК 221 гена на фоне приема обоих препаратов. Лечение АБЦ ассоциировалось со снижением транскрипции иРНК 179 генов, а АДА — иРНК 513 генов с перекрестными по иРНК 172 генами. Идентифицировано 118 путей регуляции по 6 кластерам на фоне АБЦ и 119 путей регуляции по 6 кластерам на фоне АДА. Оба препарата влияли на гены, ассоциирующиеся с NFAT-иммунным ответом, подавлением PD-1 сигнализации в Т-клетках, и кластер «субпопуляции Т-клеток: поверхностные маркеры». По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют о более селективном действии АБЦ на иммунный ответ, чем АДА, и о существенных различиях в молекулярных механизмах действия этих препаратов при РА. В другом исследовании (APPRAISE — ABA Power Doppler Ultrasonography) принят полногеномный анализ иРНК (микрочипы 4×44 K) в цельной крови у пациентов с РА в зависимости от эффективности комбинированной терапии АБЦ и МТ [163]. У пациентов, у которых клинический эффект терапии через 6 мес отсутствовал, не отмечено значимой динамики экспрессии иРНК. Напротив, эффективность терапии ассоциировалась с динамикой иРНК 935 генов, причем отмечено подавление экспрессии иРНК 298 генов и усиление экспрессии иРНК 637 генов. Анализ «онтологии генов» позволил охарактеризовать только гены, экспрессия которых была усилена, в первую очередь 7 генов, вовлеченных в деградацию протеасом. Напомним, что протеасома — мультисубъединичная протеаза, основная функция которой заключается в протеолитической деградации поврежденных белков до коротких пептидов (убиквитин-зависимая деградация белка). В то же время так называемая иммунопротеасома вовлечена в презентацию аутоантигенов, а ингибитор протеасом (бортезомиб), который подавляет регенерацию аутореактивных плазматических клеток из предшественников В-клеток, рассматривается как перспективный препарат для лечения ИВРЗ [164]. Эти данные расширяют представления о механизмах анти-В-клеточной активности АБЦ.

Протеомный анализ (масс-спектрометрия) белков, выделенных из лейкоцитов пациентов с РА, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, позволил выявить 30 белков, концентрации которых существенно различались в зависимости от эффективности лечения [165]. У пациентов, ответивших на терапию, отмечено снижение базальной концентрации 28 белков и увеличение концентрации двух белков, по сравнению с пациентами, у которых эффект терапии отсутствовал (чувствительность 86,67%, специфичность 66,6% в отношении предсказания эффекта терапии). У ответивших на терапию через 6 мес отмечено снижение концентрации 29 белков, а у не ответивших — увеличение концентрации 20 белков, причем перекрест белкового профиля в сравниваемых группах больных отсутствовал. Примечательно, что у пациентов, ответивших на лечение, выявлена динамика

белков, участвующих в процессах клеточной адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, а у не ответивших — увеличение концентрации белков, участвующих в иммунном ответе.

Итоги и перспективы

В заключение необходимо подчеркнуть, что полученные в последние годы данные, касающиеся эффективности, безопасности и механизмов действия АБЦ, не только расширяют возможности применения этого препарата в ревматологии, но и проливают свет на патогенетические механизмы, лежащие в основе развития РА и других ИВРЗ. Новые интересные сведения о механизмах действия АБЦ, а именно — влиянии на В-клеточный компонент патогенеза РА, возвращают внимание ревматологов к участию аутоантител в развитии этого заболевания и создают перспективы для более широкого использования серологических тестов в ревматологии. Определение РФ и особенно АЦБ может быть очень полезным не только для диагностики РА, но и для оценки эффективности терапии («иммунологическая» ремиссия), ее персонализации, прогнозирования исходов и риска развития коморбидных заболеваний. Для решения этой задачи необходима разработка доступных для клинической практики методов, позволяющих не только определять концентрацию аутоантител к определенным белкам в сыворотке крови, но и предоставлять более детальную характеристику иммунохимических и биологических свойств аутоантител: гликозилирование, эпитопная специфичность, полиреактивность, аффинность и др.

С клинической точки зрения, накопленные факты подтверждают концепцию «Лечение до достижения цели» [166–168], основой которой является терапия МТ, а при его недостаточной эффективности — комбинированная терапия МТ и ГИБП, в том числе АБЦ. Необходимо подчеркнуть, что, по данным метаанализов многочисленных исследований, комбинированная терапия ГИБП (включая АБЦ) и МТ эффективнее монотерапии ГИБП [169, 170]. Создается впечатление, что применение подкожной формы АБЦ в сочетании с подкожной формой МТ (оба препарата вводятся один раз в неделю с использованием предварительно заполненных шприцев) позволит гармонизировать лечение, сделав его максимально эффективным, безопасным и удобным для пациентов [171–173].

Особенно важны материалы исследования AVERT, в котором сделана попытка модифицировать течение РА на ранней стадии с целью добиться безлекарственной ремиссии («лекарственные каникулы»), индукция которой относится к числу наиболее важных задач современной ревматологии [174]. Следует еще раз подчеркнуть, что состояние «безлекарственной» ремиссии в этом исследовании чаще удавалось достигнуть на фоне комбинированной терапии АБЦ и МТ, чем монотерапии этими препаратами. В связи с этим следует упомянуть данные R. Westhovens и соавт. [175], которые установили, что после достижения ремиссии на фоне комбинированной терапии АБЦ и МТ у пациентов с ранним РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза (исследование ARGEE) [176], она может эффективно поддерживаться на фоне приема низких доз АБЦ (5 мг/кг внутривенно), но обязательно в комбинации с МТ. В то же время при использовании «строгих» критериев ремиссии, рекомендованных ACR/EULAR при проведении исследований

лекарственных препаратов [177], частота «безлекарственной» ремиссии была очень низкой во всех группах пациентов. Можно полагать, что это связано с неоднородностью больных (например, по продолжительности болезни) и с особенностями протокола исследования, который не предполагал поддерживающей терапии, например МТ, что допустимо в рамках РПКИ, но расходится с рекомендациями EULAR [166] и Ассоциации ревматологов России [168], касающимися ведения пациентов с ранним РА.

Тем не менее синергизм действия АБЦ и МТ не вызывает сомнения. Возникает закономерный вопрос, какова природа этого фармакологического эффекта у разных по механизму действия препаратов? Учитывая, что именно дефекты T_{reg} лежат в основе потери периферической иммунной толерантности на самой ранней стадии РА [178] и, вероятно, имеют определяющее значение для трансформации НДА в РА, способность АБЦ оказывать позитивное влияние на функциональную активность этих клеток, имеет первостепенное значение. В то же время получены данные о нормализации активности T_{reg} у пациентов с ранним РА на фоне лечения МТ, коррелирующей с увеличением экспрессии FoxP3 и CTLA-4 в T_{reg} [178]. Механизм, лежащий в основе этого уникального эпигенетического эффекта МТ, связан с деметилированием локуса FoxP, вероятно, за счет подавления экспрессии гена ДНК метилтрансферазы, участвующей в регуляции этого процесса. Другой точкой приложения МТ может быть образование аденозина (один из основных механизмов действия МТ) [179], который, взаимодействуя с A2A-аденозиновыми рецепторами, экспрессирующимися на T_{reg} , вызывает увеличение их числа и усиление иммунорегуляторной активности [180]. Таким образом, комбинированная терапия АБЦ и МТ, вероятно, оказывает более глубокое и стойкое действие на Т-регуляторные нарушения при РА, чем монотерапия этими препаратами. Это справедливо и в отношении анти-В-клеточных эффектов АБЦ, которые могут потенцироваться МТ. АБЦ уменьшает образование «переключенных» В-клеток памяти [153], а МТ — «переходных» В-клеток [181], которые участвуют в поддержании В-клеточной иммунологической толерантности [182]. Как и АБЦ, МТ снижает общее число В-клеток в периферической крови, основных классов иммуноглобулинов и аутоантител [181, 183], подавляя тем самым гуморальную В-клеточную гиперреактивность, характерную для ИВРЗ. Выше уже отмечалось, что одним из механизмов анти-В-клеточной активности АБЦ является снижение фосфорилирования Syc в В-клетках пациентов с РА [128]. В связи с этим представляют несомненный интерес данные о том, что ингибитор Syc (PRT062607) оказывает более сильный эффект на функциональную активность В-клеток, опосредованную активацией В-клеточных рецепторов, именно у пациентов с РА, получавших терапию МТ. Это синергическое действие связывают со способностью МТ подавлять синтез «провоспалительных» цитокинов (в частности, ИЛ2 и, вероятно, ИЛ17А), снижающих порог В-клеточной активации [184]. Наконец, совсем недавно было установлено, что CD28 выступает в роли «фактора, усиливающего выживаемость» (survival factor) длительно живущих плазматических клеток. Потеря CD28 или B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) либо предотвращение этого важнейшего этапа костимуляции на фоне приема АБЦ может приводить

к подавлению образования длительно живущих плазматических клеток и снижению синтеза аутоантител [185]. Эти и другие молекулярные механизмы действия АБЦ и МТ [172, 179] делают патогенетически обоснованной комбинированную терапию этими препаратами при РА, особенно на ранних стадиях болезни, до развития стойких труднообратимых нарушений иммунорегуляции. Очевидно, что эффективность сочетанного применения АБЦ и МТ (по сравнению с монотерапией этими препаратами) связана не со способностью МТ снижать иммуногенность АБЦ (как это наблюдается при применении моноклональных антител) [37], а с комплементарными механизмами иммуномодулирующей и противовоспалительной активности этих препаратов.

Место АБЦ в рамках персонифицированной терапии РА требует дальнейшего изучения и в настоящее время может быть обсуждено только гипотетически. Связь между эффективностью АБЦ и серопозитивностью по РФ/АЦЦП свидетельствует в пользу выбора препарата при этом субтипе болезни. Однако только этого недостаточно для того, чтобы отдать предпочтение АБЦ, а не другим ГИБП, например классическому анти-В-клеточному препарату РТМ, хотя он все же пока рекомендуется в качестве ГИБП «первого ряда» только при наличии особых показаний [166, 168]. Имеются данные о корреляции между эффективностью АБЦ и низким базальным уровнем CD28- Т-клеток [186] или протеомикой белков сыворотки [165], однако маловероятно, что эти исследования в ближайшее время найдут применение в клинической практике для прогнозирования эффективности АБЦ. Совсем недавно были получены новые данные, касающиеся генетических дефектов (гетерозиготная мутация) молекулы CTLA4 (так называемая недостаточность гаплотипа — haploinsufficiency), которая приводит к нарушению функции T_{reg} [187]. Очевидно, что «заместительная» терапия АБЦ является оптимальным подходом к лечению этих пациентов, но исследования, касающиеся тонких генетически обусловленных функциональных дефектов CTLA4 при РА, пока не проводились. Хотя некоторые полиморфизмы гена *CTLA4* [11], в частности *CTLA4 A49G* [188], ассоциируются с риском развития РА, специальные фармакогенетические исследования, позволяющие прогнозировать эффективность АБЦ, отсутствуют.

Учитывая все вышесказанное, в настоящее время при выборе АБЦ в качестве «первого» ГИБП основное значение имеет оценка клинических вариантов, особенностей течения заболевания, коморбидности, а также индивидуальных характеристик пациентов и стоимости лечения. Например, в пользу назначения АБЦ при РА могут свидетельствовать клинические данные о его эффективности при синдроме Шегрена [189, 190], который нередко сочетается с РА, особенно у АЦЦП-позитивных пациентов [191], при ревматоидном васкулите [192], болезни Стилла взрослых [193, 194], у пациентов с РА, имеющих избыточную массу тела (в отличие от ингибиторов ФНОα) [195], а также с сахарным диабетом 1-го типа [196], риск развития которого повышен при РА. При выборе терапевтической тактики необходимо принимать во внимание, что АБЦ относится к числу наиболее «безопасных» ГИБП, особенно в отношении риска инфекционных осложнений [38, 197–199], реактивации латентной туберкулезной инфекции [200] и обострения интер-

стициального заболевания легких (характерное системное проявление РА) [201–203]. В этом отношении АБЦ может иметь преимущества перед другими ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНОα. Недавно были представлены материалы систематического обзора публикаций, посвященных фармакоэкономическим аспектам терапии АБЦ [204]. Было констатировано благоприятное соотношение между затратами и эффективностью препарата у пациентов с тяжелым/умеренно тяжелым РА, особенно при недостаточной эффективности ингибиторов ФНОα или стандартных БПВП.

Согласно рекомендациям EULAR [166] и Ассоциации ревматологов России [168], АБЦ можно использовать в качестве «первого» ГИБП у пациентов с РА при недостаточной эффективности монотерапии МТ, хотя специальные показания в пользу выбора АБЦ (как и других ГИБП) пока не сформулированы. Следует особо подчеркнуть, что российские ревматологи внесли большой вклад в проведе-

ние РПКИ (исследование ACQUIRE), послуживших основанием для регистрации подкожной формы АБЦ для лечения РА [23, 24], и благодаря этому хорошо знакомы с препаратом. Все это вместе взятое подтверждают рекомендации международных и российских экспертов о целесообразности применения АБЦ, в том числе подкожной формы, в комбинации с МТ для лечения РА в широкой клинической практике.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

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].
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMr1004965
- Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insight from genetics and implications for new therapy. *Nat Med*. 2015;21:730–8. doi: 10.1038/nm.3897
- Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine network fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19:822–4. doi:10.1038/nm.3260
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 549 [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. P. 549].
- Ceeraz S, Nowak EC, Burns CM, Noelle RJ. Immune checkpoint receptors regulating immune reactivity in rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:496. doi: 10.1186/s13075-014-0469-1
- Padrol DM. The blockade on immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:252–64. doi: 10.1038/nrc3239
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:227–42. doi: 10.1038/nri3405
- Romo-Tena J, Gomes-Martin D, Alcocer-Varela J. CTLA-4 and autoimmunity: new insight into the dual regulator of tolerance. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1171–6. doi: 10.1016/j.autrev.2013.07.002
- Sakaguchi S, Powrie F, Ransohoff RM. Re-establishing immunological self-tolerance in autoimmune disease. *Nat Med*. 2012;18:54. doi: 10.1038/nm.2622
- Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1044–60. doi: 10.1086/498651
- Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:19396–401. doi: 10.1073/pnas.0806855105
- Cao J, Zou L, Luo P, et al. Increased production of circulating soluble co-stimulatory molecules CTLA-4, CD28 and CD80 in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2012;14:585–92. doi: 10.1016/j.intimp.2012.08.004
- Van de Ven K, Borst J. Targeting the T-cell co-stimulatory CD27/CD70 pathway in cancer immunotherapy: rationale and potential. *Immunotherapy*. 2015;7:655–67. doi: 10.2217/imt.15.32
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2010;4(приложение):9–27 [Nasonov EL, Karateev DE. Blockers costimulation of T-lymphocytes in rheumatoid arthritis abatacept. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;4(Suppl):9–27 (In Russ.)].
- Vicente Rabaneda EF, Herrero-Beaumont G, Castaneda S. Update on the use of abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:599–621. doi: 10.1586/1744666X.2013.811192
- Schiff M, Bessette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29:583–91. doi: 10.1007/s10067-009-1363-0
- Keating GM. Abatacept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013;73:1095–119. doi: 10.1007/s40265-013-0080-9
- Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52:986–97. doi: 10.1093/rheumatology/ket018
- Wells AF, Jodat N, Schiff M. A critical evaluation of the role of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: patients considerations. *Biol Targ Ther*. 2014;8:41–55. doi: 10.2147/BTT.S55783
- Rakinen C, Conaghan PG. Comparative clinical utility of once-weekly subcutaneous abatacept in the management of rheumatoid arthritis. *Therapeutics Clin Risk Manag*. 2014;10:313–20.
- Corbo M, Valencia X, Raymond R, et al. Subcutaneous administration of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: Pharmacokinetics, safety and immunogenicity. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 3):574.
- Genovese M, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2854–64. doi: 10.1002/art.30463

24. Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: long-term data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):629–39. doi: 10.3899/jrheum.130112
25. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis*. 2012;71:38–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200344
26. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:857–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200355
27. Nash P, Nayiager S, Genovese M, et al. Immunogenicity, safety and efficacy of subcutaneous abatacept with or without MTX in patients with rheumatoid arthritis: results from Phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:718–28. doi: 10.1002/acr.21876
28. Weinblatt M, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2012;65:28–38. doi: 10.1002/art.37711
29. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:86–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843
30. Emery P, Burmester GR, Bykerk V, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b multicenter, randomized, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12 months, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:19–26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106
31. Burmester G, Furst DE, Combe BG, et al. Stringent criteria for low disease activity and remission after 12 month of treatment, and after treatment withdrawal, with abatacept monotherapy, abatacept with methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl):2468(abst).
32. Bykerk VP, Burmester GR, Combe BG, et al. On drug and drug-free remission by baseline disease duration in the avert trial: abatacept versus methotrexate comparison in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):477–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2071
33. Furs DE, Bykerk VP, Burmester G, et al. Patient-reported outcomes following 12 months of therapy with abatacept (plus methotrexate or as monotherapy) or methotrexate and up to 6 months after treatment withdrawal in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl):2486(abst).
34. Emery P, Burmester G, Bykerk VH, et al. Predictors of drug-free remission following treatment with abatacept (in combination with methotrexate or as monotherapy) in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl):2485(abst).
35. Alten R, Kaine J, Keystone E, et al. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis. Integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1987–97. doi: 10.1002/art.38687
36. Jani M, Barton A, Warren R, et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology*. 2014;53:213–22. doi: 10.1093/rheumatology/ket260
37. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммуногенность ингибиторов фактора некроза опухоли α при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;50(приложение 4):22–7 [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunogenicity inhibitors of tumor necrosis factor α in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(Suppl 4):22–7 (In Russ.)].
38. Hochberg M, Janssen K, Broglio K, et al. Comparison of abatacept and other biologic DMARDs for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review and network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;72(Suppl 4):678.
39. Fasth AE, Snir O, Johansson AA, et al. Skewed distribution of proinflammatory CD4+CD28null T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R87. doi: 10.1186/ar2286
40. Scarsi M, Zanotti C, Chiarini M, et al. Reduction of peripheral blood γ -IFN and IL-17 producing T cells after therapy with abatacept for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:204–10.
41. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+CD7-CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J Clin Invest*. 1996;97:2027–37. doi: 10.1172/JCI118638
42. Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell senescence: a culprit of immune abnormalities in chronic inflammation and persistent infection. *Trends Mol Med*. 2004;10:119–24. doi: 10.1016/j.molmed.2004.01.002
43. Broux B, Markovic-Plese S, Stinissen P, Hellings N. Pathogenic features of CD4+CD28- T cells in immune disorders. *Trends Mol Med*. 2012;18:446–53. doi: 10.1016/j.molmed.2012.06.003
44. Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I, et al. The expansion of CD4+CD28- T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R210–3. doi: 10.1186/ar766
45. Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:2105–11. doi: 10.3899/jrheum.110386
46. Airo P, Scarsi M. Targeting CD4+CD28- T cells by blocking CD28 co-stimulation. *Trends Mol Med*. 2013;19:1–2. doi: 10.1016/j.molmed.2012.10.013
47. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:9203–8. doi: 10.1073/pnas.97.16.9203
48. Pierer M, Rossol M, Kaltenhäuser S, et al. Clonal expansions in selected TCR BV families of rheumatoid arthritis patients are reduced by treatment with the TNF α inhibitors etanercept and infliximab. *Rheumatol Int*. 2011;31:1023–9. doi: 10.1007/s00296-010-1402-9
49. Fasth AE, Snir O, Johansson AA, et al. Skewed distribution of proinflammatory CD4+CD28null T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R87. doi: 10.1186/ar2286
50. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52:430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52:430–7 (In Russ.)].
51. Alunno A, Manetti M, Caterbi S, et al. Altered immunoregulation in rheumatoid arthritis: the role of regulatory T cells and proinflammatory Th17 cells and their therapeutic implications. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:751793. doi: 10.1155/2015/751793
52. Wehrens EJ, Prakken BJ, van Wijk F. T cells out of control – impaired immune regulation in the inflamed joint. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:34–42. doi: 10.1038/nrrheum.2012.149
53. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3(+) regulatory T cell function. *Science*. 2008;322:271. doi: 10.1126/science.1160062
54. Walker LS. Treg and CTLA-4: Two intertwining pathways to immune tolerance. *J Autoimmun*. 2013;45:49. doi: 10.1016/j.jaut.2013.06.006
55. Onishi Y, Fehervari Z, Yamaguchi T, Sakaguchi S. Foxp3(+) natural regulatory T cells preferentially form aggregates on den-

- dratic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;3105:10113. doi: 10.1073/pnas.0711106105
56. Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nat Immunol*. 2002;3:1097. doi: 10.1038/ni846
57. Zheng Y, Manzotti CN, Liu M F, et al. CD86 and CD80 differentially modulate the suppressive function of human regulatory T cells. *J Immunol*. 2014;72:2778–84.
58. Cribbs P, Kennedy A, Penn H, et al. Treg cell function in rheumatoid arthritis is compromised by ctla-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2344–54. doi: 10.1002/art.38715
59. Bernard NJ. Rheumatoid arthritis: who knows why regulatory T cells are defective in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:381. doi: 10.1038/nrrheum.2014.96
60. Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2003;4:1206–12. doi: 10.1038/ni1003
61. Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nat Immunol*. 2001;3:1097–101. doi: 10.1038/ni846
62. Alvarez-Quiroga C, Abud-Mendoza C, Doniz-Padilla L, et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011;31:588–95. doi: 10.1007/s10875-011-9527-5
63. Pieper J, Herrath J, Raghavan, SK, 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
64. Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Scarsella M, et al. Abatacept (cytotoxic T lymphocyte antigen 4-immunoglobulin) improves B cell function and regulatory T cell inhibitory capacity in rheumatoid arthritis patients non-responding to anti-tumour necrosis factor- α agents. *Clin Exp Immunol*. 2014;177:630–40. doi: 10.1111/cei.12367
65. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J 3d. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:986789. doi: 10.1155/2013/986789
66. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545–52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
67. Singh RP, Hasan S, Sharma S, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1174–81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.019
68. Matsutani T, Li Y, Murakami M, et al. Abatacept (CTLA4-Ig) suppresses T cell activation and reduces TH17 cells as well as plasma IL-6 in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;73:383. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2663
69. Murakami M, Matsutani T, Sekiguchi M, et al. Changes in cytokine profiles in rheumatoid arthritis patients during abatacept treatment. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A622. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1847
70. Golding SR. Inflammatory signaling induced bone loss. *Bone*. 2015 May 28. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.024
71. Schett G, Gravalles E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanism, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:656–64. doi: 10.1038/nrrheum.2012.153
72. Grassi F, Tell G, Robbie-Ryan M, et al. Oxidative stress causes bone loss in estrogen-deficient mice through enhanced bone marrow dendritic cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:15087–92. doi: 10.1073/pnas.0703610104
73. Bedi B, Li JY, Grassi F, et al. Inhibition of antigen presentation and T cell costimulation blocks PTH-induced bone loss. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1192:215–21. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05216.x
74. Axmann R, Herman S, Zaiss M, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1603–9. doi: 10.1136/ard.2007.080713
75. Roser-Page S, Vikulina T, Zayzafoon M, Weitzmann MN. CTLA-4-Ig-induced T cell anergy promotes Wnt-10b production and bone formation in a mouse model. *Arthritis Rheum*. 2014;66:990–9. doi: 10.1002/art.38319
76. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:379–81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
77. Döner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:247. doi: 10.1186/ar2780
78. Mastrangelo A, Colasanti T, Barbati C, et al. The role of post-translational protein modifications in rheumatological diseases: focus on rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2015. doi: 10.1155/2015/712490
79. Anzilotti C, Pratesi F, Tommasi C, Migliorini P. Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. *Autoimmun Rev*. 2010;9:158–60. doi: 10.1016/j.autrev.2009.06.002
80. Darrah E, Andrade F. Citrullination, and carbamylation, and malondialdehyde-acetaldehyde! Oh My! Entering the forest of autoantigen modifications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:604–8. doi: 10.1002/art.38970
81. Trouw LA, Mahler M. Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012;12:318–22. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.007
82. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:114–52. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204
83. Klareskog L, Amara K, Malmstrom V. Adaptive immunity in rheumatoid arthritis: anticitrulline and other antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:72–9. doi: 10.1097/BOR.000000000000016
84. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146:797–808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
85. Новиков АА, Александрова ЕН, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;(1):31–45 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Cherkasova MV, Nasonov EL. Modern methods of laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(1):31–45 (In Russ.)].
86. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Green J. A systemic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as test for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:815038. doi: 10.4061/2011/815038
87. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81. doi: 10.1002/art.27584
88. 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
89. Arkema EV, Goldstein BL, Robinson W, et al. Anti-citrullinated peptide autoantibodies, human leukocyte antigen shared epitope and risk of future rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R159. doi: 10.1186/ar4342

90. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systemic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:Article ID 728610. doi: 10.1155/2015/728610
91. Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, et al. Determinants of mortality among postmenopausal women in the Women's health initiative who report rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:497–507. doi: 10.1002/art.38268
92. Humphreys J, van Nies JAB, Chipping J, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohort. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:483. doi: 10.1186/s13075-014-0483-3
93. Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptide as autoantigen in rheumatoid arthritis – relevance to treatment. *Autoimmune Rev*. 2014;13:1114–20. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.012
94. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659–72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8
95. Ioan-Facsinay A, el-Bannoudi H, Scherer HU, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection of anti-citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non-overlapping reactivities. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:188–93. doi: 10.1136/ard.2010.131102
96. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med*. 2009;206:449–62. doi: 10.1084/jem.20081862
97. Amara K, Steen J, Murray F, et al. Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition. *J Exp Med*. 2013;210:445–55. doi: 10.1084/jem.20121486
98. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V, et al. B cell epitope spreading: mechanism and contribution to autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2015;163:56–68. doi: 10.1016/j.imlet.2014.11.001
99. Van de Stadt LA, de Koning MH, van de Stadt RJ, et al. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3226–33. doi: 10.1002/art.30537
100. Van der Woude D, Rantapaa-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1554–61. doi: 10.1136/ard.2009.124537
101. Willemze A, Shi J, Mulder M, et al. The concentration of anti-citrullinated protein antibodies in serum and synovial fluid in relation to total immunoglobulin concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1059–63. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202747
102. Fisher BA, Plant D, Brode M, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 and clinical and radiological outcomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1095–8. doi: 10.1136/ard.2010.138909
103. Willemze A, Bohringer S, Knevel R, et al. The ACPA recognition profile and subgrouping of ACPA-positive RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:268–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200421
104. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3000–8. doi: 10.1002/art.23763
105. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R13. doi: 10.1186/ar3237
106. Van der Woude D, Syversen SW, van der Voort EI, et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1110–6. doi: 10.1136/ard.2009.116384
107. Suwannalai P, Scherer HU, van der Woude D, et al. Anti-citrullinated protein antibodies have a low avidity compared with antibodies against recall antigens. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:373–9. doi: 10.1136/ard.2010.135509
108. Suwannalai P, van de Stadt LA, Radner H, et al. Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1323–8. doi: 10.1002/art.33489
109. Goulabchand R, Vincent T, Batteux F, et al. Impact of autoantibody glycosylation in autoimmune disease. *Autoimmune Rev*. 2014;13:742–50. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.005
110. Scherer HU, Wang J, Toes RE, et al. Immunoglobulin 1 (IgG1) Fc-glycosylation profiling of anti-citrullinated peptide antibodies from human serum. *Proteomics Clin Appl*. 2009;3:106–15. doi: 10.1002/prca.200800098
111. Scherer HU, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Glycan profiling of anti-citrullinated protein antibodies isolated from human serum and synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1620–9. doi: 10.1002/art.27414
112. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, et al. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:234–41. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203565
113. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, et al. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Ann Rev Immunol*. 2007;25:21–50. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702
114. Stadlmann J, Pabst M, Altmann F. Analytical and functional aspects of antibody sialylation. *J Clin Immunol*. 2010;30:15–9. doi: 10.1007/s10875-010-9409-2
115. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, et al. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fc gamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum*. 2008;58:678–88. doi: 10.1002/art.23284
116. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fc gamma receptor. *Arthritis Rheum*. 2011;63:53–62. doi: 10.1002/art.30081
117. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest*. 2006;116:961–73. doi: 10.1172/JCI25422
118. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med*. 2009;206:449–62. doi: 10.1084/jem.20081862
119. Trouw LA, Haisma EM, Levarht W, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1923–31. doi: 10.1002/art.24622
120. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:813–21. doi: 10.1002/art.38307
121. Laurent L, Anquart F, Clavel C, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204543
122. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205428
123. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122:1791–802. doi: 10.1172/JCI60975

124. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun.* 2015;6:6651. doi: 10.1038/ncomms7651
125. Kleyer A, Finsel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:854–60. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202958
126. Dwivedi N, Radic M. Citrullination of autoantigens implicated in NETosis in the induction of autoimmunity. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:483–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203844
127. Khandpur R, Camona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013;5:178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
128. Mocsai A, Ruland J, Tybulewicz VL. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:387–402. doi: 10.1038/nri2765
129. Iwata S, Yamaoka K, Niino H, et al. Amplification of Toll-like receptor-mediated signaling through spleen tyrosine kinase in human B-cell activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1594–601. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.014
130. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, et al. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis. A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheum.* 2015;67:63–73. doi: 10.1002/art.38895
131. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Ann Rev Immunol.* 2011;29:621–63. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101400
132. Platt AM, Gibson VB, Patakas A, et al. Abatacept limits breach of self-tolerance in a murine model of arthritis via effects on the generation of T follicular helper cells. *J Immunol.* 2010;185:1558–67. doi: 10.4049/jimmunol.1001311
133. Jansen D, el Bannoudi H, Arens R, et al. Abatacept decreases disease activity in the absence of CD4+ T-cells in the collagen induced arthritis model. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:220. doi: 10.1186/s13075-015-0731-1
134. Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA-4-IgG-mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:758–67. doi: 10.1016/j.autrev.2013.01.001
135. 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(3):329–36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
136. Maneiro RJ, Salfado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:9–17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007
137. Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PloS One.* 2014;27(9):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442
138. Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2263–71. doi: 10.1002/art.21201
139. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1096–103. doi: 10.1136/ard.2007.080002
140. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Effect of baseline anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody titre on patient-reported outcome following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):675. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.2215
141. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody titre on efficacy outcome following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):675. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.1790
142. Huizinga TWG, Connolly SE, Johnsen A, et al. Effect of anti-cyclic citrullinated peptide 2 immunoglobulin M serostatus on efficacy outcomes following treatment with abatacept plus methotrexate in the avert trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):234–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1983
143. Fujii T, Sekiguchi M, Matsui K, et al. Very high titer of anti-citrullinated protein antibodies is associated with the achievement of clinical remission by abatacept in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis. (the ABROAD study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A889. doi: 10.1135/annrheumdis-2013-eular.2656
144. Sekiguchi M, Fujii T, Kitano M, et al. Predicting factors associated with sustained clinical remission by abatacept are different between younger and elderly patients with biologic-naïve rheumatoid arthritis (ABROAD study). *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):1056. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2693
145. Takahashi N, Kojima T, Funahashi K, et al. Positivity for rheumatoid factor associated with a better short-term response and long-term drug retention of abatacept: results from consecutive 508 patients with rheumatoid arthritis in a Japanese multicenter registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):488. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.2120
146. Gottenberg JE, Neto D, Gomez-Reino J, et al. Positivity for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide is associated with better drug retention of abatacept: a data from a Pan-European analysis of RA register. *Ann Rheum Dis.* 2014;72(Suppl 2):505. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5345
147. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis – double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1421–32. doi: 10.1002/art.22525
148. Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, et al. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1194–5. doi: 10.1136/ard.2008.088070
149. Huizinga TWJ, Connolly SE, Furst DE, et al. The impact of anti-citrullinated protein antibody isotypes and fine specificity in patients with early RA treated with abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2014;66 (Suppl):1515(abst).
150. Connolly S, Maldonado M, Schiff M, et al. Modulation of the ACPA fine specificity in patients with RA treated with either abatacept or adalimumab in the AMPLE study. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):395. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.2469
151. Anno S, Inui K, Mamoto K, et al. Abatacept might not alter anti-cyclic citrullinated peptide levels in established rheumatoid arthritis – AIRTIGHT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):1058. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.3779
152. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev.* 2010;9:188–93. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.003
153. Buch MH, Johnsen A, Wong DA, Schiff M. Can anti-TNF-induced autoantibody conversion be reversed by switching to abatacept therapy in patients with RA on background MTX? *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl.4):675. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.1497
154. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*

- 2014;41:666–72. doi: 10.3899/jrheum.130905
155. Huiziga TWJ, Emery P, Westhovens R, et al. Rate of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor seroconversion in patients with undifferentiated arthritis or early rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Arthritis Rheum.* 2011;2232(abst).
156. Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol.* 2013;173:8–17. doi: 10.1111/cei.12114
157. Bohler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:241–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202297
158. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379:1712–20. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0
159. Kastbom A, Forslind K, Ernestam S, et al. Changes in the anticitrullinated peptide antibody response in relation to therapeutic outcome in early rheumatoid arthritis: results the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205698
160. Ally MMTM, Hodgkinson B, Meyer PWA, et al. Circulating anti-citrullinated peptide antibodies, cytokines and genotype as biomarkers of response to disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Dis.* 2015;16:130. doi: 10.1186/s12891-015-0587-1
161. Barra L, Bykerk V, Pope JE, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and not predict clinical outcome. *J Rheumatol.* 2013;40:1259–67. doi: 10.3899/jrheumtol.120736
162. Bandyopadhyay S, Maldonado M, Schiff M, et al. Gene expression analyses of abatacept- and adalimumab-treated patients from the ample trial. *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):1520(abst).
163. Derambure C, Vittecoq O, Dzangue Tchoupou G, et al. Analysis of gene expression fluctuation with abatacept pathway as a mechanism of action of abatacept in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(Suppl):1517(abst).
164. Verbrugge SE, Schepers RJ, Lems WF, et al. Proteasome inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:17. doi: 10.1186/s13075-015-0529-1
165. Obry A, Cosette P, Lequerre T, et al. Protein quantification using mass spectrometry methods to predict response to abatacept and methotrexate combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(Suppl):2923(abst).
166. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
167. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015; doi:10.1036/annrheumdis-2015-32075242014
168. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
169. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Man Care Spec Pharm.* 2015;21:409–23.
170. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl2):239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
171. Striesow F, Brandt A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneous administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: results of a postmarketing surveillance study with a high-concentration formulation. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2012;4:3–9. doi: 10.1177/1759720X11431004
172. 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.
173. Malavia AP, Ostor AJK. Drug adherence to biologic DMARDs with a special emphasis on the benefits of subcutaneous abatacept. *Patients Pref Adher.* 2012;6:589–96.
174. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
175. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:564–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206149
176. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870–7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
177. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:404–13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
178. 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
179. Chan ESL, Cronstein BN. Methotrexate — how does it really work? *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:175–8. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
180. Ohta A, Sitkovsky M. Extracellular adenosine-mediated modulation of regulatory T cells. *Front Immunol.* 2014;5:1–9. doi: 10.3389/fimmu.2014.00304
181. Glaesener S, Quach TD, Onken N, et al. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2590–600. doi: 10.1002/art.38736
182. Tussiwand R, Bosco N, Ceredig R, Rolink AG. Tolerance checkpoints in B-cell development: Johny B good. *Eur J Immunol.* 2009;39:2317–8. doi: 10.1002/eji.200939633
183. Bohm I. Decrease of B-cells and autoantibodies after low-dose methotrexate. *Biomed Pharmacol.* 2003;57:278–82. doi: 10.1016/S0753-3322(03)00086-6
184. Coffey G, Betz A, Graf J, et al. Methotrexate and spleen tyrosine kinase inhibitor cooperate to inhibit responses to peripheral blood B cells in rheumatoid arthritis. *Pharm Res Per.* 2013 Dec;1(2):e00016. doi: 10.1002/prp2.16
185. Rozanski CH, Arens R, Carlson LM, et al. Sustained antibody

- responses depends on CD28 function in bone marrow-resident plasma cells. *J Exp Med.* 2011;208:1435–46. doi: 10.1084/jem.20110040
186. Scarsi M, Zilioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2105–11. doi: 10.3899/jrheum.110386
187. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014;345:1623–7. doi: 10.1126/science.1255904
188. Li G, Shi F, Liu J, Li Ye. The effect of CTLA-4 A49G polymorphism on rheumatoid arthritis risk: a meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2014;9:157. doi: 10.1186/s13000-014-0157-0
189. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, et al. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjogren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with Orencia Trial toward Sjogren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial – an open-label, one-year, prospective study – Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Mod Rheumatol.* 2015;25:187–93. doi: 10.3190/14397595.2014.951144
190. Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1393–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204653
191. Payet J, Belkhir R, Gottenberg JE, et al. ACPA-positive primary Sjogren's syndrome: true primary or rheumatoid arthritis-associated Sjogren's syndrome? *RMD Open.* 2015;1:e000066. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000066
192. Fuii W, Kohno M, Ishino H, et al. The rapid efficacy of abatacept in patients with rheumatoid vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2012;22:630–4. doi: 10.3109/s10165-011-0559-8
193. Ostrowski RA, Tehrani R, Kadanoff R. Refractory adult-onset Still disease successfully treated with abatacept. *J Clin Rheumatol.* 2011;17:315–7. doi: 10.1097/RHU.0b013e31822c53ad
194. Quartuccio L, Maset M, de Vita S. Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:265–57.
195. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, et al. Does body mass index influence the response to abatacept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;72(Suppl 4):1040–1. doi: 10.1136/annrheumdis-eular.1258
196. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent onset type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378:412–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60886-6
197. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Mutti A, et al. Long-term safety in patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1115–7. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.011
198. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;7:529–35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204575
199. Simon TA, Askling J, Lacaille D, et al and the Abatacept Epidemiology Study Group. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R67. doi: 10.1186/ar2984
200. Souto A, Maneiro JR, Sajgado E, et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinid: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology.* 2014;53:1872–85. doi: 10.1093/rheumatology/keu172
201. Motojima S, Nakashita T, Jibatake A, Ando K. Abatacept can be used safely for RA patients with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):472(abst).
202. Hirabara S, Kojima T, Takahashi N, et al. The safety and treatment efficacy of abatacept in rheumatoid arthritis patients with pulmonary complications: From the Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) Multicenter Study. *Arthritis Rheum.* 2014;66 (Suppl):2(abst).
203. Nelson D, McLaughlin M, Ostor A. Abatacept and its impact on interstitial lung disease: a systemic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):1015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-2004
204. Athanasakis K, Petrakis I, Kyriopoulos J. Investigating the value of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review of cost-effectiveness studies. *ISRN Rheumatol.* 2013 May 30;2013:256871. doi: 10.1155/2013/256871

Остеоартроз и ожирение

Стребкова Е.А., Алексеева Л.И.

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

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

Контакты: Екатерина Александровна Стребкова;
ekaterinazlepko@gmail.com

Contact: Ekaterina Strebkova;
ekaterinazlepko@gmail.com

Поступила 11.06.14

В обзоре освещены проблемы влияния ожирения на развитие, прогрессирование, тяжесть остеоартроза (ОА), обсуждаются методы лечения ожирения при этом заболевании. Показано, что снижение массы тела у пациентов с ожирением и ОА ведет к уменьшению клинических проявлений. Несмотря на множество проведенных исследований по влиянию немедикаментозной терапии ожирения у больных ОА (диета, физическая активность), результаты остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеоартроз; ожирение.

Для ссылки: Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):542–52.

OSTEOARTHRITIS AND OBESITY Strebkova E.A., Alekseeva L.I.

The review highlights the impact of obesity on the development, progression, and severity of osteoarthritis (OA) and discusses treatments for obesity in this disease. Weight loss in obese patients with OA is shown to lead to a reduction in clinical manifestations. Despite a great deal of performed investigations of the impact of non-drug therapy for obesity (diet, physical activity), their results are contradictory and call for further investigation.

Key words: osteoarthritis; obesity.

For reference: Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):542–52.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552>

Остеоартроз (ОА) представляет собой важную социально-медицинскую проблему, значение которой возрастает в связи с повышением его распространенности за счет увеличения продолжительности жизни населения и частоты ожирения [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признали ожирение новой хронической «эпидемией» нашего времени. По последним оценкам ВОЗ, более миллиарда человек в мире имеют избыточную массу тела [2]. Ожирение является одним из важных факторов риска возникновения и прогрессирования ОА [3], поэтому снижение массы тела больных имеет первостепенное значение в лечении ОА [4].

Остеоартроз: эпидемиология и факторы риска

ОА — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [5].

По влиянию на состояние здоровья ОА занимает среди всех заболеваний 4-е место у женщин и 8-е у мужчин. В западных странах рентгенологические признаки ОА встречаются у большинства лиц старше 65 лет. В 2002 г. в США ОА страдали 13,2 млн человек, в Европе — 14,5 млн, в Японии — 6,6 млн. В России ОА выявлен у 15 млн человек, причем распространенность этого заболевания за последние годы возросла на 35% [6]. По последним данным ФГБНУ НИИР

им. В.А. Насоновой, распространенность ОА среди населения России составила 13% (13 тыс. больных на 100 тыс. населения), что значительно выше результатов официальной статистики Минздравсоцразвития Российской Федерации от 2008 г., в которой зарегистрировано в 5 раз меньше больных ОА (2720 на 100 тыс. населения) [7, 8].

ОА оказывает существенное влияние на качество жизни. Пациентам с ОА требуется больше времени на повседневную деятельность. Они в значительной степени зависят от помощи семьи и друзей, тратят больше финансовых средств на лечение и обследования, чем население в целом [4].

ОА — одна из главных причин тотального эндопротезирования коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов. В Европе каждые 1,5 мин проводятся оперативные вмешательства по замене пораженного сустава. В США ежегодно производится приблизительно 500 тыс. операций эндопротезирования суставов [9].

ОА рассматривается как мультифакторное заболевание (табл. 1). На его развитие и прогрессирование влияет множество факторов, среди них принято выделять эндогенные (пол, возраст, наследственность) и экзогенные (чрезмерная механическая нагрузка и ожирение) [10, 11].

Ожирение

В большинстве стран Европы ожирением страдает более 20% населения. Эпидемия ожирения в США растет с угрожающей скоростью, зафиксировано 75% увеличение распространенности избыточной массы тела с 1980 г. На основании последних данных,

34 млн взрослых американцев страдают ожирением, и 13 млн из них — клинически выраженным ожирением. В последнее время во всем мире наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков: в развитых странах мира 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением. Избыточная масса тела в детстве — значимый предиктор ожирения во взрослом возрасте: 50% детей, имевших избыточную массу тела в 6 лет, становятся тучными в зрелом возрасте [12]. В США заболеваемость детей ожирением за последние 25 лет выросла в 4 раза, среди детей от 6 до 19 лет 16% имеют избыточную массу тела, а 31% подвержены риску ожирения [4]. Женщины ожирением страдают чаще (9–45%), чем мужчины (7–11%). Избыточную массу тела в индустриально развитых странах, кроме Японии и Китая, имеют около половины населения. По прогнозам, к 2025 г. примерно 2,3 млрд взрослых людей будут иметь избыточную массу тела, а более 700 млн — страдать ожирением [2, 13].

Все чаще в мировой медицинской литературе ожирение определяется как национальная проблема. В Кувейте проведено сплошное исследование среди мужчин и женщин старше 50 лет. По данным обследования, 81% респондентов имели избыточную массу тела, и у 46% из них индекс массы тела (ИМТ) был $>30 \text{ кг/м}^2$. Было показано, что в возрасте 50–59 лет риск прогрессирования ожирения выше, чем у людей 70 лет и старше. У женщин риск развития ожирения в 3,6 раза выше, чем у мужчин, причем если ожирение начинает прогрессировать в трудоспособном возрасте, то происходит инвалидизация пациентов молодого возраста [14], снижается общая продолжительность жизни в связи с развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, к которым относятся сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, атеросклероз и связанные с ним заболевания, синдром ночного апноэ, гиперурикемия, репродуктивная дисфункция, желчнокаменная болезнь, ОА, некоторые онкологические заболевания (у жен-

щин — рак эндометрия, шейки матки, яичников, молочных желез, у мужчин — рак предстательной железы; рак прямой кишки у лиц обоего пола), варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой [15]. В Испании в 2006 г. проведено исследование по изучению влияния избыточной массы тела на риск возникновения инвалидности среди населения. Обследованы пациенты в возрасте 35–79 лет. Избыточная масса тела (ИМТ=25–29 кг/м^2) обнаружена у 45,7% населения. Риск развития ОА составил 60%. Показано, что избыточная масса тела связана с риском для здоровья, который обусловлен развитием различных заболеваний и угрозой инвалидности [16].

Ожирением называется избыточное отложение жира в организме [17].

ИМТ часто используется для оценки массы тела. Индекс рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м^2). ИМТ является наиболее удобным показателем для выявления ожирения и избыточной массы тела у населения, поскольку соответствующие пограничные значения ИМТ одинаковы для всех возрастных категорий взрослых людей, как мужчин, так и женщин. Однако ИМТ рассматривают в качестве приблизительного критерия, поскольку он может зависеть, например, от степени развития скелетной мускулатуры [2].

Клиническая классификация значений ИМТ, разработанная Национальным институтом здоровья США и одобренная ВОЗ [17, 18], приведена в табл. 2.

Для оценки ожирения используются и другие антропометрические показатели: окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и соотношение ОТ/ОБ. ОТ/ОБ $\geq 1,0$ у мужчин и $>0,85$ у женщин указывает на избыточную массу тела. Однако наиболее информативной является оценка ОТ, который отражает тип ожирения: ОТ у женщин $>80 \text{ см}$ и у мужчин $>94 \text{ см}$ указывает на избыточное количество висцерального жира. При нарастании висцерального ожирения повышается риск развития заболеваний костно-мышечной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2-го типа, некоторых форм рака, преждевременной смерти [2].

Ожирение оказывает влияние не только на развитие, но и на прогрессирование заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая ОА, воспалительные заболевания суставов, боли в нижней части спины [19].

Многочисленные работы последовательно продемонстрировали связь ожирения с распространенностью и тяжестью ОА КС [9, 20, 21], ТБС [22–25], суставов кистей [26–29].

Ожирение и риск развития остеоартроза коленных суставов

Проведенные исследования доказывают, что ожирение часто предшествует развитию ОА КС и увеличивает риск прогрессирования рентгенологических изменений в них [30].

По данным метаанализа, проведенного L. Jiang и соавт. [20], увеличение ИМТ на каждые 5 единиц вызывает увеличение риска развития ОА КС на 35%.

Канадскими учеными в большом исследовании в течение 22 лет было установлено, что риск развития ОА КС у лиц с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ был в 7 раз выше, чем при ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ [31]. В Швеции L. Lohmander и соавт. [32], обследовав 27 960 человек, установили, что риск развития ОА

Таблица 1 Факторы риска развития ОА

Эндогенные	Экзогенные
1. Возраст	1. Ожирение
2. Пол	2. Травма
3. Дефекты развития	3. Профессиональная деятельность
4. Наследственная предрасположенность	4. Занятия спортом
5. Мышечная слабость	
6. Минеральная плотность кости	

Таблица 2 Классификация ожирения (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	ИМТ, кг/м^2	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	$<18,5$	Низкий
Нормальная масса тела	$18,5\text{--}24,9$	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	$25,0\text{--}29,9$	Повышенный
Ожирение I степени	$<30,0\text{--}34,9$	Высокий
Ожирение II степени	$<35,0\text{--}39,9$	Очень высокий
Ожирение III степени	>40	Чрезвычайно высокий

КС у пациентов с ожирением в 8 раз выше, чем при нормальных значениях ИМТ.

F. Cicuttini и соавт. [33] при исследовании женщин-близнецов среднего возраста обнаружили, что ожирение является важным фактором риска развития ОА КС. При росте массы тела на каждый килограмм риск возникновения данного заболевания у больных с ожирением увеличивается на 9–13%.

По результатам 10-летнего исследования в Норвегии у людей с ИМТ > 30 кг/см² заболеваемость ОА КС на 7,3% выше, чем при нормальных значениях этого показателя [26]. В Великобритании D. Coggon и соавт. [34] проведя обследование 525 мужчин и женщин старше 45 лет, выяснили, что при ИМТ > 36 кг/м² риск развития гонартроза в 13,6 раза выше, чем у людей с нормальной массой тела.

Ожирение и прогрессирование остеоартроза коленных суставов

В большом Роттердамском когортном исследовании M. Reijman и соавт. [11] изучили влияние ожирения на тяжесть ОА КС. Проведя обследование 3585 человек в возрасте старше 55 лет в течение 6 лет, они обнаружили, что ИМТ > 27 кг/м² в значительной степени связан с прогрессированием рентгенологических проявлений гонартроза в виде сужения суставной щели на 1,5 мм и увеличения стадии рентгенологических изменений ОА по Kellgren–Lawrence.

Исследования, проведенные в Великобритании, показывают тесную взаимосвязь между ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) и рентгенологическими проявлениями ОА КС [35]. Были изучены рентгенограммы КС 785 пар женщин-близнецов (средний возраст $54,5 \pm 7,8$ года). Тибиофemorальный ОА рентгенологически оценивался по классификации Kellgren–Lawrence. Обнаружена положительная связь между высоким ИМТ и ОА КС [21].

M. Davis и соавт. [36], обследовав 3905 человек в возрасте от 45 до 74 лет, установили, что ожирение ассоциируется как с двусторонним, так и односторонним ОА КС.

Известно, что варусная деформация КС в 4 раза увеличивает риск развития и прогрессирования ОА в медиальной области тибиофemorального сочленения, а вальгусная деформация в 5 раз увеличивает нагрузку на латеральные отделы КС [37]. L. Sharma и соавт. [38], обследовав 154 пациента с варусной и 115 с вальгусной деформацией, показали, что ИМТ коррелирует с тяжестью повреждения медиальной тибиофemorальной области у пациентов с варусной деформацией ($p=0,0009$).

Ожирение и остеоартроз тазобедренных суставов

Норвежскими исследователями была изучена связь ожирения (ИМТ > 30 кг/м²) с ОА ТБС в общей популяции в течение 10 лет. Данная работа продемонстрировала, что при ожирении частота развития коксартроза на 5,8% выше, чем при нормальной массе тела [26]. Систематический обзор, включавший 12 исследований, продемонстрировал ассоциацию между ожирением и ОА ТБС, причем сильнее эта зависимость проявлялась в работах, где оценивались и рентгенологические проявления, и клинические признаки коксартроза [22]. В США R. Marks и соавт. [23], обследовав мужчин и женщин ($n=1021$)

в возрасте от 23 до 94 лет с IV стадией ОА ТБС обнаружили, что 70% из них страдают ожирением. При этом самый высокий процент больных ожирением и коксартрозом наблюдался в группе среднего трудоспособного возраста (50–59 и 60–69 лет). Отмечено, что высокий ИМТ коррелировал как с односторонним, так и с двусторонним коксартрозом. В Швеции E. Vingard и соавт. [24], проведя обследование 239 мужчин, перенесших артропластику по поводу первичного ОА ТБС, тоже показали положительную взаимосвязь между тяжелым коксартрозом и высоким ИМТ.

Вместе с тем существует ряд работ, в которых не обнаружена связь ожирения с коксартрозом. Это продемонстрировали S. Terper и M. Hochberg [25] при обследовании 2490 пациентов в возрасте 55–74 лет. Такие же результаты получены в Австралии на основании обследования 562 пациентов с коксартрозом [39]. В Роттердамском когортном исследовании авторы не нашли влияния высокого ИМТ на развитие и прогрессирование ОА ТБС [11].

Ожирение и остеоартроз суставов кистей

Результаты работ, в которых оценивалось влияние ожирения на ОА суставов кистей, противоречивы. Ряд исследователей не нашли связи между ними, другие — наоборот, рассматривают ожирение в качестве фактора риска развития и прогрессирования ОА суставов кистей.

В Норвегии в 10-летнем исследовании у пациентов с высоким ИМТ заболеваемость ОА суставов кистей была на 5,6% выше, чем при нормальных его значениях, причем женщины заболевали достоверно чаще, чем мужчины. Показано, что ожирение — это значимый независимый предиктор развития ОА суставов кистей [26]. В США при исследовании 134 женщин 20–89 лет тоже обнаружена положительная корреляция ожирения и развития ОА суставов кистей [27]. В Мичигане при обследовании в течение 23 лет 1276 человек в возрасте от 50 до 74 лет было обнаружено, что ожирение в значительной степени связано как с заболеваемостью ОА суставов кистей, так и с его тяжестью [28]. В систематическом обзоре E. Yusuf и соавт. [29] проанализировали 25 исследований взаимосвязи избыточной массы тела и ОА суставов кистей, среди которых два исследования когортных, три — случай–контроль и 20 — сплошных. В 16 из них обнаружена положительная связь между ожирением и ОА суставов кистей, в 12 — наличие ожирения коррелировало с рентгенологическими и клиническими признаками ОА запястно-пястных суставов. В остальных 9 исследованиях связь либо не выявлялась, либо ассоциация была слабой.

В другом исследовании, которое проводилось в Балтиморе, в течение 23 лет наблюдались более 800 мужчин. В этой группе авторы не обнаружили связи между избыточной массой тела, заболеваемостью и тяжестью ОА суставов кистей [40]. Такие же данные получены при обследовании женщин с ожирением в США. Тяжесть ОА суставов кистей была связана в значительной степени с возрастом, а не с ИМТ [41].

Проблема связи ОА суставов кистей и ожирения остается спорной и требует дальнейшего изучения [29].

Ожирение и эндопротезирование суставов

Ожирение является важным фактором риска эндопротезирования КС. Y. Wang и соавт. [42] в проспективном когортном исследовании, проведенном в Авст-

ралии, с включением 39 023 здоровых лиц обнаружили, что риск первичной артропластики КС при ОА связан с избыточной массой тела и центральным типом ожирения. В работе, проведенной в Великобритании, показано, что, если бы каждый пациент с ожирением или с избыточной массой тела снизил ее на 5 кг, эндопротезирования КС можно было бы избежать в 24% случаев [34].

В исследовании Nurses Health, проведенном в США с участием 568 женщин с первичным ОА ТБС, показано, что высокий ИМТ ($>35 \text{ кг/м}^2$) повышает риск эндопротезирования сустава в 2 раза по сравнению с низким ИМТ ($<22 \text{ кг/м}^2$). Кроме того, высокий ИМТ в возрасте 18 лет повышает риск эндопротезирования ТБС в более старшем возрасте [43].

Ожирение не только повышает риск эндопротезирования, но и влияет на частоту послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных. При эндопротезировании КС или ТБС у 7181 пациента в Финляндии частота перипротезной инфекции в течение первого года после операции составила 4,66% у пациентов с ожирением и 0,37% при нормальном ИМТ [44].

Таким образом, многочисленные данные медицинской литературы подтверждают взаимосвязь ОА и ожирения, свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска развития и прогрессирования ОА.

Влияние ожирения на клинические проявления остеоартроза

Ожирение способствует усугублению клинических проявлений ОА, в частности усилению боли в КС. Исследования, проведенные в Италии, продемонстрировали взаимосвязь ожирения и интенсивности боли при ОА КС. В данной работе участвовало 2764 врача общей практики, каждый из которых набирал последовательно 10 пациентов с симптоматическим ОА, диагноз соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), а интенсивность боли определялась по визуальной аналоговой шкале. Она была максимальной у пациентов с ОА КС и ожирением. При коксартрозе и ОА суставов кистей в сочетании с ожирением боль была менее выраженной [45]. В работе R. Marks [46] тоже установлено, что у пациентов с ОА КС и ожирением отмечалась большая интенсивность боли, чем у лиц с низким ИМТ ($p < 0,05$).

В Австралии обследовано 250 больных ОА КС в течение 2 лет. В этой группе увеличение массы тела за период наблюдения более чем на 5% сопровождалось повышением всех компонентов индекса WOMAC: боль увеличилась в среднем на 27,1 мм, скованность — на 18,4 мм и функциональная недостаточность — на 99,3 мм [47].

Патогенетические взаимосвязи ожирения и остеоартроза

Взаимосвязь ожирения и ОА рассматривается с нескольких позиций. Во-первых, избыточная масса тела меняет биомеханику сустава, увеличивая механическую нагрузку. Недавно на поверхности хондроцитов обнаружены механорецепторы, чувствительные к давлению и связанные с внеклеточным матриксом сигнальным каскадом. На хондроцитах обнаружено три типа сигнальных рецепторов: активируемые растяжением каналы (stretch-activated channels), $\alpha 5\beta 1$ -интегрины и CD44. Сжатие и растяжение

стимулируют интегрин и активируемые растяжением каналы, приводя к активации сигнального каскада реакций (митоген-активированная протеинкиназа, NF κ B) и продукции вторичных мессенджеров (кальция, трифосфатинозита и циклического аденозинмонофосфата). После активации механорецепторов могут синтезироваться цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП), простагландины или оксид азота. Как показали экспериментальные исследования, при определенных условиях перегрузка может служить триггером ингибиции синтеза компонентов матрикса и хрящевой дегенерации. В свою очередь можно предположить, что ожирение может индуцировать повреждение хряща посредством активации механорецепторов [35].

Влияние ожирения на хрящ

Появление магнитно-резонансной томографии (МРТ) дало возможность более детально изучать патологию хряща. В Австралии проведено исследование, целью которого было изучить влияние изменения ИМТ на структуру хряща КС за 10-летний период. Наблюдались 142 женщины среднего возраста (от 30 до 49 лет) без клинических признаков ОА. В начале и в конце исследования определялся ИМТ, и в конце проводилась МРТ КС. В начале исследования 62% пациентов имели нормальный ИМТ ($<25 \text{ кг/м}^2$), 26% — избыточную массу тела (ИМТ 25–29,9 кг/м^2) и 12% страдали ожирением (ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$). Через 10 лет уже 27% пациентов имели ожирение, 27% — избыточную массу тела и только 44% — нормальный ИМТ. Авторами показано, что прогрессирование ожирения у лиц среднего возраста без клинических и рентгенологических признаков ОА приводит к потере объема хряща и развитию дефектов хрящевой ткани, что в свою очередь повышает риск развития более тяжелого течения ОА [48].

М. Labege и соавт. [49] анализировали данные МРТ КС, которая проводилась в начале исследования и через 36 мес у 137 лиц среднего возраста с факторами риска ОА КС, но без рентгенологических и клинических проявлений заболевания. Авторы обнаружили, что ожирение в значительной степени было связано с высокой распространенностью и тяжестью дегенеративных изменений КС и прогрессированием поражения хряща. В начале исследования распространенность и тяжесть изменений хряща коррелировали с ИМТ, при его повышении риск повреждения мениска был увеличен в 4 раза по отношению к лицам с нормальным ИМТ. За 36-месячный период последующего наблюдения число новых случаев поражения хряща и увеличения имеющихся изменений было значительно выше у пациентов с ожирением [49].

Рост числа больных с ожирением повышает интерес к более углубленному изучению биологии жировой ткани во всем мире [50].

Жировая ткань

Жировая ткань — это вид соединительной ткани, которая состоит из разветвленной сети сосудов, коллагеновых волокон, фибробластов и клеток иммунной системы, окруженных липидными клетками, так называемыми адипоцитами [51].

По классификации жировая ткань разделяется на два вида: белая и бурая. Они характеризуются различной анатомической локализацией, структурой и функцией [52]. Белая жировая ткань широко распространена у человека; в частности, она находится в подкожной жировой

вой клетчатке, в сальнике, в жировых отложениях вокруг внутренних органов. Практически весь объем адипоцита белой жировой ткани занимает одна большая жировая капля, при этом ядро оттеснено к периферии. Функции белой жировой ткани разнообразны: во-первых, это депонирование жира и создание теплоизоляционного слоя, а во-вторых — механическая защита. Одним из значимых свойств белой жировой ткани является эндокринная функция. Бурая жировая ткань распространена в значительно меньшей степени. В основном она встречается у новорожденных в области шеи, лопаток, в подмышечных впадинах, за грудиной. Адипоцит бурой жировой ткани имеет ряд особенностей. Он содержит много мелких жировых капель, поэтому его ядро остается в центре клетки, в цитоплазме очень много митохондрий, которые придают характерный бурый цвет. Благодаря обилию митохондрий, жиры, мобилизуемые из жировых капель, расщепляются до конечных продуктов (углерод и вода) в самих бурых адипоцитах, причем основная часть высвобождающейся при этом энергии просто рассеивается в виде теплоты. В этом заключается основная функция бурой жировой ткани — теплопродукция и обогрев тела [53].

Одна из наименее изученных функций жировой ткани — эндокринная. Жировая ткань вырабатывает множество биологически активных веществ [54, 55], среди которых важное место занимают адипокины и адипоцитокины [51]. Известно более 50 адипокинов, в том числе лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др., которые могут секретировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6), ингибитор активатора плазминогена 1 и др. [55].

Адипокины

Адипокины представляют собой биологически активные вещества, которые продуцируются белой жировой тканью и обладают плейотропными эффектами, участвуют в широком спектре обменных процессов, включая не только углеводный и липидный обмен, но и модуляцию иммунных и воспалительных реакций [56].

Адипокины способствуют хроническому воспалительному процессу, действуя совместно с другими цитокинами, что в совокупности увеличивает процессы дегенерации в суставе. Адипокины могут посредством синергических связей с ИЛ1 увеличивать катаболические процессы в хряще и повышать синтез провоспалительных медиаторов в тканях сустава [54].

Проводятся исследования по изучению действия адипокинов на ткани сустава. Так, голландские ученые изучали содержание в сыворотке адипонектина, лептина и резистина у 172 пациентов с IV стадией гонартроза, направленных на эндопротезирование КС, и 132 здоровых лиц (группа контроля) без рентгенологических признаков ОА КС. Уровни адипокинов у пациентов с ОА были заметно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Особенно высокие уровни адипонектина и лептина были ассоциированы с женским полом и высоким ИМТ ($p < 0,001$). При гистохимическом исследовании хряща и синовиальной оболочки после эндопротезирования не обнаружено связи сывороточных уровней адипокинов со степенью повреждения хряща, но отмечена слабая положительная корреляция с синовиальным воспалением [57].

Рассмотрим некоторые адипокины и адипоцитокины в отдельности.

Лептин

Лептин — один из основных адипокинов, участвующих в метаболических процессах при ОА [58]. Он является белковым продуктом гена, который был идентифицирован в 1994 г. Лептин в основном производится клетками белой жировой ткани, и его циркуляция напрямую связана с количеством жира в организме. Лептин считается основным регулятором массы тела, подавляя аппетит и стимулируя расход энергии через гипоталамические рецепторы. Продукция лептина в основном регулируется приемом пищи и гормонами, а также медиаторами воспаления, такими как ФНО α , ИЛ1, ИЛ6. Воспалительный процесс усиливает синтез лептина, в то время как голод и ограничение потребления животных жиров снижают его концентрацию [59, 60].

Недавние исследования показали, что лептин способен вызывать синтез ММП, участвующих в повреждении хряща при ОА [61]. Различные ММП, в том числе коллагеназа, стромелизин, желатиназа, мембранные протеиназы и металлоэстеразы, обнаруживают в хряще при ОА в повышенной концентрации по сравнению с нормой, причем степень повышения активности этих ферментов, как правило, коррелирует со степенью повреждения хрящевой ткани [62]. В Великобритании при исследовании культур бычьих хрящей показано, что в хондроцитах лептин индуцирует повышенный синтез ММП, которые способствуют дегенерации хряща и поддержанию воспаления. Экспрессию ММП исследовали с помощью полимеразной цепной реакции, а сигнальные пути активации изучали методом иммуоблоттинга. Было показано, что лептин действует как провоспалительный адипокин на метаболизм хрящевой ткани, модулируя активность ММП [63].

Лептин также влияет на функцию остеобластов при ОА. Изучение субхондральной кости у 64 пациентов с гонартрозом различной степени тяжести после эндопротезирования показало, что в остеобластах при ОА вырабатывается в 5 раз больше лептина по сравнению с группой контроля (16 образцов субхондральных костей, взятых при аутопсиях у погибших без признаков ОА). Повышенная продукция лептина, в свою очередь, вызывает повышение уровня щелочной фосфатазы, остеокальцина, коллагена I типа и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), что способствует нарушению регуляции остеобластов [64].

У больных с ОА КС лептин содержится в большом количестве в синовиальной жидкости и в синовиальной оболочке КС [65].

В 10-летнем исследовании в Мичиганском университете показана взаимосвязь уровня лептина с рентгенологическими признаками ОА у женщин. Авторы установили, что повышение уровня лептина на 5 нг/мл в сыворотке крови ассоциируется с прогрессированием рентгенологических признаков ОА на 38% и повышением риска возникновения ОА КС на 31% [66].

Другие адипокины: адипонектин, резистин, висфатин

Адипонектин оказывает свое воздействие через рецепторы, которые обнаруживаются в основном в скелетной мускулатуре (AdipoR1), а также в печени (AdipoR2) [67].

Адипонектин имеет широкий диапазон действия при заболеваниях с воспалительным компонентом, например

при сердечно-сосудистых заболеваниях, СД 2-го типа, метаболическом синдроме (МС) и ОА [68]. Однако роль адипонектина при ОА остается до конца не ясной. В исследовании, проведенном E. Distel и соавт. [69], обнаружено повышение продукции адипонектина при ОА КС. В то же время в другой работе была показана обратная корреляция между уровнем адипонектина в плазме и синовиальной жидкости и тяжестью заболевания по рентгенологическим признакам [70].

Адиipoциты производят лишь небольшую часть резистина. Основным источником циркулирующего резистина являются макрофаги [71]. Сведения о том, что уровни резистина увеличиваются при ожирении, противоречивы. Одни исследования показывают положительную корреляцию [72, 73], другие — не обнаруживают связи между этим адипокином и высоким ИМТ [74].

Имеются данные об увеличении уровня висфатина при ожирении. Основными производителями висфатина являются гранулоциты и моноциты. Показано, что количество висфатина у пациентов с ожирением выше, чем при нормальном ИМТ [75]. Висфатин повышает синтез ИЛ1 β , ММР3 и ММР13 в хондроцитах [76].

Инфрателлярная жировая ткань

Инфрателлярная жировая ткань (ИЖТ) больных ОА содержит не только адипоциты, но и высокие уровни макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов. Она способна производить и выделять большое количество лептина и адипонектина, а также синтезировать воспалительные медиаторы (ФНО α , ИЛ6) в более высоких концентрациях, чем подкожный жир [77]. Кроме того, ИЖТ при ОА очень хорошо иннервируется малыми С-волоками нейронов, содержащими нейровоспалительные медиаторы и вазодилатор — субстанцию Р, которая не только способствует формированию ощущения боли, но и непосредственно действует на различные клетки иммунной системы, эндотелий, провоцируя синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ФНО α) [78]. Секретция лептина в ИЖТ достаточна, чтобы вызвать синтез ММР1 и ММР13 в хондроцитах, что способствует поддержанию хронического воспаления [79]. ИЖТ больных ОА синтезирует также большое количество висфатина, который способен индуцировать синтез ММР, опосредующих деструкцию хряща при ОА [77]. В исследованиях M. Rai, L. Sandell [80] тоже показана важная роль ИЖТ как источника адипокинов, цитокинов и хемокинов, которые обладают катаболическими и провоспалительными свойствами.

Таким образом, ожирение представляет собой слабо-выраженный воспалительный процесс, вызывающий системную метаболическую дисфункцию. При ОА с ожирением повышается выработка адипокинов, обладающих провоспалительной активностью, что способствует прогрессированию заболевания.

Остеоартроз и метаболический синдром

По прогнозам Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), к 2030 г. ожидается, что 20% населения США будет старше 65 лет, и 86% будут иметь избыточную массу тела или ожирение. В связи с этой тенденцией предполагается увеличение распространенности заболеваний, связанных с возрастом и ожирением, таких, например, как ОА и МС [81]. Возрастание частоты ОА в постменопаузальном периоде у женщин свидетельству-

ет в пользу участия метаболических факторов в патогенезе ОА. Существуют данные о том, что такие факторы, как АГ, гиперлипидемия и гипергликемия, ассоциированы как с односторонним, так и с двусторонним ОА у женщин [82].

В настоящее время в литературе встречается понятие «метаболический ОА», который связан как с отдельными компонентами МС, так и с МС в целом [83].

Основным критерием МС является наличие абдоминального ожирения, к дополнительным относятся: артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., липопротеины низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин, триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы внутрь $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). Сочетание основного и двух дополнительных критериев указывает на наличие МС [84].

Возникновение и прогрессирование ОА зависит от количества компонентов МС у пациента. В Японии при исследовании 1690 человек (596 мужчин, 1094 женщин) в течение 3 лет обнаружено, что частота ОА КС значительно возрастает с увеличением компонентов МС, а прогрессирование ОА также зависит от их числа [85].

Гипергликемия и ОА взаимодействуют как на локальном, так и на системном уровне; локальные эффекты окислительного стресса и гликирования конечных продуктов усугубляют поражение хрящевой ткани, а накопление токсичных продуктов гликолиза может способствовать прогрессированию ОА [84]. S. Dahaghin и соавт. [86] исследовали роль СД в развитии ОА суставов кистей у пациентов с избыточной массой тела. Накопление продуктов гликолиза в суставном хряще ведет к нарушению структуры коллагена и появлению признаков старения хряща. Авторы выявили ассоциацию СД с ОА суставов кистей у людей в возрасте 55–62 лет, причем более высокая частота ОА суставов кистей была отмечена в подгруппе пациентов с сочетанием избыточной массы тела, СД и АГ. В большом популяционном исследовании, проведенном в США с участием 76 542 человек старше 18 лет, оценили распространенность заболеваний сустава (в том числе ОА) и СД. Сравнивались группы пациентов с СД (1-го и 2-го типа) — 7489 человек и без СД — 69 073 человека. У больных с СД частота заболеваний сустава составила почти 50%, в группе без СД — 20% [87].

СД 2-го типа утяжеляет деструктивные процессы в тканях КС. В исследовании, проведенном в Ярославле, изучались две группы пациентов: с ОА ($n=224$) и ОА и с СД 2-го типа ($n=162$). Оказалось, что при наличии СД 2-го типа в 2 раза чаще выявляется III стадия ОА ($p=0,001$), в 1,4 раза более выражен остеофитоз в латеральном ($p<0,001$) отделе тибioфemorального сочленения [88].

Сердечно-сосудистые заболевания выявляются более чем у 50% пациентов с ОА. Анализ публикаций в Medline с 1966 по 2004 г. показал, что у 48–65% больных ОА сочетается с АГ, а у пациентов с ОА старше 80 лет, нуждающихся в артропластике КС, она встречается в 65% случаев [89]. В исследовании, проведенное Л.Н. Денисовым и В.А. Насоновой в 2010 г., были включены 298 пациентов с манифестным ОА КС и ТБС. Изучалась взаимосвязь между ожирением и частотой развития других заболеваний, а также

прогрессированием ОА различных локализаций. Выявлено увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и СД по мере увеличения ИМТ. В группе с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) преобладал ОА II–III стадии (у 97%), у 80% пациентов с ИМТ >40 кг/м² установлена III–IV стадия ОА [19].

Таким образом, ОА можно рассматривать как системное заболевание, которое патогенетически связано с ожирением, сердечно-сосудистой патологией и другими метаболическими нарушениями.

Лечение ожирения у больных остеоартрозом

Влияние снижения массы тела на клинические проявления остеоартроза

Лечение ОА, как правило, комплексное, включающее нефармакологические, фармакологические и хирургические методы. Среди нефармакологических методов большое внимание уделяется снижению массы тела при различных формах ОА. Систематический обзор литературы показал значимость методов лечения ожирения при ОА и влияние снижения массы тела на прогрессирование заболевания [90].

Поддержание нормальной массы тела снижает риск возникновения ОА, а снижение ИМТ у пациентов с установленным диагнозом позволяет добиться уменьшения клинических проявлений заболевания [91–93].

В исследовании, проведенном в Дании, показано, что снижение массы тела оказывает благоприятное влияние на боль в КС. В исследовании участвовало 89 пациентов с ОА КС, которые наблюдались в течение года, 89% из них составили женщины (средний возраст 63 года). Пациенты находились на низкокалорийной диете (810 кал/день) в течение первых 8 нед исследования и с 32-й по 36-ю неделю. На фоне снижения массы тела отмечено уменьшение боли в КС по WOMAC на 7 мм [92].

В 4-летнем исследовании, проведенном в США и включавшем 1410 пациентов в возрасте от 45 до 79 лет, продемонстрировано, что снижение массы тела уменьшает боль и улучшает функциональные показатели по WOMAC [93].

Аналогичные данные были получены в Австралии, где было показано, что при снижении массы тела на 5% и более за 2 года уменьшаются клинические проявления ОА КС. Боль по WOMAC уменьшилась на 22,4 мм, скованность — на 15,3 мм, функциональная недостаточность — на 73,2 мм [47].

В другом исследовании показано влияние физических упражнений и диеты на клинические проявления ОА КС у лиц с избыточной массой тела и ожирением в течение 18 мес. Включено 316 пациентов с избыточной массой тела и ожирением в возрасте старше 60 лет, с ИМТ >28 кг/м², с болью в КС, рентгенологическими признаками гонартроза. Все пациенты были разделены на 4 группы: группа контроля (ведущие здоровый образ жизни, с которыми проводилась просветительная работа по соблюдению диеты и выполнению физических упражнений); группа, соблюдающая диету (проводились консультации диетолога); группа, выполняющая физические упражнения, и группа, в которой пациенты соблюдали диету и выполняли физические упражнения. В группе больных, соблюдавших диету и выполнявших физические упражнения, масса тела снизилась на 5,7%, в группе соблюдающих только диету — на 4,9%. В группе

контроля потеря массы тела составила 1,2%. Таким образом, при соблюдении диеты и выполнении физических упражнений удается достичь снижения массы тела только на 5%. По завершении исследования в группе, соблюдавшей диету и выполнявшей физические упражнения, были получены более благоприятные результаты, чем в группе, пациенты которой находились только на диете (снижение WOMAC на 24 и 18% соответственно). В группе контроля и группе выполнявших только физические упражнения отмечено незначительное снижение WOMAC [94].

В исследовании, проведенном в США, показано, что существует зависимость выраженности клинических проявлений от степени потери массы тела. В работе были проанализированы данные 3-летнего исследования OAI (Osteoarthritis Initiative) и 30 месячного MOST (Multicenter Osteoarthritis) с участием 1410 пациентов с клиническими проявлениями ОА КС. Изменения массы тела были распределены на 5 категорий: 1-я категория (n=82) — снижение массы тела на 10% и более, 2-я категория (n=176) — на 5–9,9%, 3-я категория (n=953) — снижение на 4,9% и менее или увеличение на 4,9%; 4-я категория (n=148) — увеличение массы тела на 5–9,9% и 5-я категория (n=51) — увеличение веса на 10% и более. Показано, что снижение массы тела более чем на 10% достоверно улучшает индекс WOMAC по сравнению с потерей на 5% и менее. У пациентов с увеличением массы тела эти показатели стали хуже, чем были на исходном уровне [95].

Национальный институт здоровья (NIH) опубликовал клинические рекомендации по идентификации, оценке и лечению избыточной массы тела у взрослых. Основной принцип этих рекомендаций заключается в следующем: «Первоначальная цель лечения ожирения должна заключаться в сокращении массы тела на 10% по сравнению с исходной». Хотя данные рекомендации не предназначены конкретно для пациентов с ОА, они, с учетом выявленных закономерностей, должны применяться и у больных ОА с ожирением [95].

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что для снижения массы тела больных ОА часто недостаточно только соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, что требует подключения дополнительных методов лечения ожирения.

Помимо соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, существуют другие методы лечения ожирения, включающие медикаментозную терапию и бариатрическую хирургию [95].

Хотя непродолжительного уменьшения массы тела можно добиться с помощью диеты и физической нагрузки, сохранить полученный результат в течение длительного времени не удастся большинству людей [96]. До 75% пациентов, соблюдающих диету (особенно очень низкокалорийную — около 400–800 ккал/сут), набирают большую часть от потерянного в течение 1 года [55, 80].

Добавление медикаментозной терапии к гипокалорийной диете не только облегчает потерю массы тела, но и может предотвращать ее повторное увеличение, которое наблюдается при использовании только гипокалорийной диеты [6, 10].

Назначение фармакотерапии показано тем пациентам с ожирением (ИМТ >30 кг/м²), которые не могут достигнуть или удержать клинически значимую степень

снижения массы тела при использовании диеты и физических нагрузок, включая пациентов с факторами риска развития СД 2-го типа. Медикаментозная терапия показана и пациентам с ИМТ >27 кг/см² и висцеральным типом ожирения при наличии факторов риска или заболеваний, связанных с ожирением. Среди препаратов, зарегистрированных в России в качестве лекарственного средства, для лечения ожирения в указанных группах больных рекомендуется орлистат.

Механизм действия орлистата основан на подавлении активности желудочно-кишечных липаз, что приводит к уменьшению всасывания жира в кишечнике. В сочетании с гипокалорийной диетой орлистат вызывает значимое снижение массы тела [97].

Исследования показали, что орлистат в комбинации с умеренно гипокалорийной диетой значительно уменьшает массу тела и ее повторную прибавку, улучшает течение сопутствующих ожирению заболеваний и повышает качество жизни по сравнению с применением только диетотерапии. Эффективность орлистата при ожирении показана в большом числе рандомизированных и плацебоконтролируемых исследований [98, 99].

В Германии было проведено крупное исследование XXL (Xenical Extra Large Study), в которое было включено 15 549 пациентов с ожирением (средний возраст 48 лет) с различными сопутствующими заболеваниями (около половины пациентов имели два-три, а треть пациентов — три и более коморбидных заболеваний). АГ выявлена у 41%, дислипидемия — у 34% и СД 2-го типа — у 16% пациентов. Большинство больных (15 201 человек) наблюдались в амбулаторных условиях терапевтами, 348 — врачами стационаров. Длительность терапии орлистатом составила в среднем 7,1 мес. Большинство пациентов ранее пытались снизить массу тела, однако менее 10% из них сумели достичь 5% ее уменьшения и сохранить этот результат. В конце исследования среднее снижение массы тела составило 10,7%, ИМТ уменьшился на 3,76 кг/м². В ходе исследования 87% пациентов потеряли более 5%, а 51% — более 10% от исходной массы тела. Наряду со снижением массы тела отмечались и другие благоприятные эффекты орлистата. В первую очередь наблюдалась положительная динамика гемодинамических показателей. Так, снижение систолического и диастолического АД в конце исследования составило в среднем 8,7 и 5,1 мм рт. ст. соответственно. У пациентов с АГ систолическое АД снизилось в среднем на 12,9 мм рт. ст., а диастолическое — на 7,6 мм рт. ст. [100].

В 4-летнем исследовании орлистата у 3304 больных с ожирением (XENDOS) препарат обеспечил снижение

относительного риска прогрессирования СД 2-го типа на 37% по сравнению с плацебо. В отчете Европейской исследовательской группы сообщается о снижении массы тела на 10,2% от исходной и уменьшении числа всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний после 2 лет терапии орлистатом в сочетании с изменением образа жизни [101].

Заключение

Ожирение определяется как хроническое слабосопалительное состояние, которое диктует необходимость длительного лечения, направленного на достижение стабильного уменьшения массы тела, предотвращение или уменьшение выраженности серьезных сопутствующих заболеваний.

Снижение массы тела у больных ОА способствует уменьшению боли и улучшению функционального статуса пациентов, а также оказывает положительное влияние на течение коморбидных заболеваний (СД 2-го типа, АГ и др.).

Попытки снизить массу тела и сохранить ее на более низком уровне с помощью только диеты и физической активности часто разочаровывают. Это диктует необходимость поиска новых подходов к лечению ожирения, в том числе лекарственной терапии. Для любого лекарственного препарата, который ляжет в основу программы контроля массы тела, крайне важны доказанная эффективность и безопасность. Медикаментозная терапия в конечном итоге должна привести к длительному снижению массы тела, которое значительно уменьшит выраженность сопутствующих ожирению заболеваний, в том числе и ОА, и вместе с тем ей не должен сопутствовать риск тяжелых неблагоприятных реакций.

В терапии ОА у лиц с высоким ИМТ следует использовать как нефармакологические методы снижения массы тела (диета, физические упражнения), так и лекарственные препараты, направленные на ее уменьшение.

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. Алексеева ЛИ, Цветкова ЕС. Остеоартроз: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2009;(прил. 2):31–7 [Alekseeva LI, Tsvetkova ES. Osteoarthritis: from past to future. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(Suppl. 2):31–7 (In Russ.)].
2. Аметов АС, Доскина ЕВ. Ожирение и современные методы лечения: Лекция для врачей. Москва: РМАПО; 2011. 3 с. [Ametov AS, Doskina EV. *Ozhirenie i sovremennye metody lecheniya: Lektsiya dlya vrachei* [Obesity and modern methods of treatment: A lecture for physicians]. Moscow: RMAPO; 2011. 3 p.].
3. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 19;14(4):123. doi: 10.1186/ar3894
4. Lementowski PW, Zelicof SB. Obesity and osteoarthritis. *Amer J Orthoped*. 2008;37(3):148.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва; 2010. С. 326 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Recommendations]. Moscow; 2010. P. 326].
6. Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2012;(7):389–93 [Alekseeva LI. Preparations delayed action in the treatment of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(7):389–93 (In

- Russ.]).
7. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: Дисс. ... докт. мед наук. Москва; 2013 [Galushko E.A. *Mediko-sotsial'naya znachimost' revmaticheskikh zabolevaniy: Diss. ... dokt. med nauk* [Medical and social significance of rheumatic diseases: Diss. ... Doctor med. sci.]. Moscow; 2013].
8. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):4–13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. The prevalence of rheumatic diseases in populations of the adult population of Russia and the United States. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(4):4–13 (In Russ.)].
9. Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2012 Apr;20(2):53–8. doi: 10.1007/s10787-011-0118-0
10. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2007;213:626–34. doi: 10.1002/jcp.21258
11. Reijman M, Pols H, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:158–162. doi: 10.1136/ard.2006.053538
12. Родионова ТИ, Тепаева АИ. Ожирение — глобальная проблема современного общества. Медицинские науки. 21 марта 2013 [Rodionova TI, Tepaeva AI. Obesity — a global problem of modern society. *Meditsinskie nauki*. 21 march 2013]. doi: 10.1155/2013/616193
13. Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *J Obes*. 2013;2013:616193. doi: 10.1155/2013/616193
14. Badr HE, Shah NM, Shah MA. Obesity among kuwaitis aged 50 years or older: prevalence, correlates and comorbidities. *Gerontologist*. 2012 Aug;53(4):555–66. doi: 10.1093/geront/gns1082012
15. Шутова ВИ, Данилова ЛИ. Ожирение, или синдром избыточной массы тела. Медицинские новости. 2004;(7):41–7 [Shutova VI, Danilova LI. Obesity or overweight syndrome. *Meditsinskie novosti*. 2004;(7):41–7 (In Russ.)].
16. Martin-Ramiro JJ, Alvarez-Martin E, Gil-Prieto R. Disability attributable to excess weight in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2013 Aug 6. pii: S0025-7753(13)00402–8. doi: 10.1016/j.med-cl.2013.05.028
17. Хамнуева ЛЮ, Андреева ЛС, Кошикова ИН. Ожирение. Классификация, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие. Иркутск: ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»; 2007 [Khamnueva LYu, Andreeva LS, Koshikova IN. *Ozhirenie. Klassifikatsiya, etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Uchebnoe posobie* [Obesity. Classification, etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment. Tutorial]. Irkutsk: GOU VPO «Irkutskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet»; 2007].
18. Николаев ДВ, Смирнов АВ, Бобринская ИГ, Руднев СГ. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва: Наука; 2009 [Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. *Bioimpedansnyi analiz sostava tela cheloveka* [Bioimpedance analysis of the composition of the human body]. Moscow: Nauka; 2009].
19. Денисов ЛН, Насонова ВА. Ожирение и остеоартроз. Научно-практическая ревматология. 2010;(3):48–51 [Denisov LN, Nasonova VA. Obesity and osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(3):48–51 (In Russ.)].
20. Jiang L, Tian W, Wang Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):291–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015
21. Manek NJ, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1024–9. doi: 10.1002/art.10884
22. Lieveense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, et al. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1155–62. doi: 10.1093/rheumatology/41.10.1155
23. Marks R, Allegrante JP. Body mass indices in patients with disabling hip osteoarthritis. *Arthritis Res*. 2002;4:112–6. doi: 10.1186/ar387
24. Vingard E. Overweight predisposes to coxarthrosis. Body-mass index studied in 239 males with hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 1991;62:106–9. doi: 10.3109/1745367910899233
25. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *Am J Epidemiol*. 1993 May 15;137(10):1081–8.
26. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Oct 2;9:132. doi: 10.1186/1471-2474-9-132
27. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, et al. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology*. 1999 Mar;10(2):161–6. doi: 10.1097/00001648-199903000-00013
28. Karman WJ, Sowers M, Hotorn BM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 1994 Jan 15;139(2):119–29.
29. Erlangga Y, Nelissen RG, Andreea I, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):761–5. doi: 10.1136/ard.2008.106930
30. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: New Insights. Part 1: The Disease and Its Risk Factors FREE. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):635–46. doi:10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016
31. Toivanen AT, Heliövaara M, Impivaara O, et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis — a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):308–14. doi: 10.1093/rheumatology/kep388
32. Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Roloff J, et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):490–6. doi: 10.1136/ard.2008.089748
33. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol*. 1996;23:1221–6.
34. Coggon D, Reading I, Croft P, et al. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 May;25(5):622–7. doi: 10.1038/sj.ijo.0801585
35. Насонова ВА. Остеоартроз и ожирение: клинко-патогенетические взаимосвязи. Профилактическая медицина. 2011;(1):29–37 [Nasonova VA. Osteoarthritis and obesity: clinical and pathogenetic relationship. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011;(1):29–37 (In Russ.)].
36. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20(3 Suppl 1):34–41. doi: 10.1016/0049-0172(90)90045-H
37. Sharma L, Song J, Felson DT, et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA*. 2001 Jul 11;286(2):188–95. doi: 10.1001/jama.286.2.188
38. Sharma L, Lou C, Cahue S, Dunlop DD. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis: the mediating role of malalignment. *Arthritis Rheum*. 2000;43:568–75. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<568::AID-ANR13>3.0.CO;2-E

39. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: A prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Sep 5.pii: S0049-0172(13)00161-3. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.013
40. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Plato CC, et al. Factors associated with osteoarthritis of the hand in males: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol*. 1991 Nov 15;134(10):1121-7.
41. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW Jr, et al. Obesity and osteoarthritis of the hands in women. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993 Apr;1(2):129-35. doi: 10.1016/S1063-4584(05)80028-7
42. Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, et al. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R31. doi: 10.1186/ar2636
43. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, et al. Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med*. 2003;114:93-8. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01447-X
44. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, et al. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Jul 18;94(14):e1011-9. doi: 10.2106/JBJS.J.01935
45. Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, et al. Body mass and osteoarthritic pain: results from a study in general practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):843-9.
46. Marks R. Obesity profiles with knee osteoarthritis: correlation with pain, disability, disease progression. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Jul;15(7):1867-74. doi: 10.1038/oby.2007.221
47. Tanamas SK, Wluka AE. Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: A longitudinal study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):34-43. doi: 10.1002/acr.21745
48. Brennan SL, Cicuttini FM, Pasco JA, et al. Does an increase in body mass index over 10 years affect knee structure in a population-based cohort study of adult women? *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R139. doi: 10.1186/ar3078
49. Laberge MA, Baum T, Virayavanich W, et al. Obesity increases the prevalence and severity of focal knee abnormalities diagnosed using 3T MRI in middle-aged subjects – data from the Osteoarthritis Initiative. *Skeletal Radiol*. 2012 Jun;41(6):633-41. doi: 10.1007/s00256-011-1259-3
50. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):1-21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012
51. Fantuzzi G, Mazzzone T, editors. Nutrition and Health: Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease. New York: Springer-Verlag; 2007.
52. Symonds ME, editor. Adipose Tissue Biology. New York: Springer-Verlag; 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-0965-6
53. Кузнецов СЛ, Мухомбаров НН. Гистология, цитология, эмбриология. Учебник для медицинских вузов. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007 [Kuznetsov SL, Mushkambarov NN. *Gistologiya, tsitologiya, embriologiya. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov* [Histology, cytology, embryology. Textbook for Medical Schools]. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2007].
54. McNulty AL, Miller MR, O'Connor SK, Guilak F. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res*. 2011;52(6):523-33. doi: 10.3109/03008207.2011.597902
55. Santos MJ, Fonseca JE. Metabolic syndrome, Inflammation and atherosclerosis – the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port*. 2009 Oct-Dec;34(4):590-8.
56. Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17(8):275-83. doi: 10.1016/j.tcm.2007.09.005
57. Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, et al. Serum adipokines in osteoarthritis: comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Aug;20(8):846-53. doi: 10.1016/j.joca.2012.05.002
58. Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age-relat Dis*. 2012;2:17470. doi: 10.3402/pba.v2i0.17470
59. Ковалева ОН, Амбросова ТН. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты. Внутренняя медицина. 2009;3(15) [Kovaleva ON, Ambrosova TN. Adipokines: biological, pathophysiological and metabolic effects. *Vnutrennyaya meditsina*. 2009;3(15) (In Russ.)].
60. Ahlma RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996;382(6588):250-2. doi: 10.1038/382250a0
61. Toussiot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem*. 2007;14(10):1095-100. doi: 10.2174/092986707780362826
62. Носков СМ. Консервативное лечение остеоартроза. Москва; 2014. С. 32 [Noskov SM. *Konservativnoe lechenie osteoartroza* [Conservative treatment of osteoarthritis]. Moscow; 2014. P. 32].
63. Hui W, Litherland GJ. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:455-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-20037
64. Mutabaruka MS, Aoulad-Aissa M, Delalandre A, et al. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R20. doi: 10.1186/ar2925
65. Presle N, Pottier P, Dumond H, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(7):6905. doi: 10.1016/j.joca.2006.01.009
66. Karvonen-Gutierrez CA, Harlow SD, Mancuso P, et al. Leptin levels are associated with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of mid-life women. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun;65(6):936-44. doi: 10.1002/acr.21922
67. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrin Rev*. 2005;26(3):439-51. doi: 10.1210/er.2005-0005
68. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(1):35-42. doi: 10.1038/npcardio0380
69. Distel E, Cadoudal T, Durant S, et al. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3374-7. doi: 10.1002/art.24881
70. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch Med Res*. 2010;41(8):593-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.11.007
71. Choi SH, Hong ES, Lim S. Clinical implications of adipocytokines and newly emerging metabolic factors with relation to insulin resistance and cardiovascular health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Aug 21;4:97. doi: 10.3389/fendo.2013.00097
72. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5452-5. doi: 10.1210/jc.2002-021808
73. Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4503-9. doi: 10.1210/jc.2005-0437
74. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):6098-106. doi: 10.1210/jc.2003-030898

75. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamidephosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia*. 2011;54(5):1200–11. doi: 10.1007/s00125-010-2042-z
76. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1399–409. doi: 10.1002/art.23431
77. Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):8517. doi: 10.1136/ard.2010.140046
78. Sokolove J, Lepus MC. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5(2):77–94. doi: 10.1177/1759720X12467868
79. Hui W, Litherland GJ, Elias MS, et al. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):45562. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200372
80. Rai MF, Sandell LJ. Inflammatory mediators: tracing links between obesity and osteoarthritis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2011;21(2):131–42. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v21.i2.30
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in aging – United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Feb 14;52(6):101–4, 106.
82. Kawai M, Devlin MJ, Rosen CJ. Fat targets for skeletal health. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Jul;5(7):365–72. doi: 10.1038/nrrheum.2009.102
83. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Dec;8(12):729–37. doi: 10.1038/nrrheum.2012.135
84. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;(3):52–68 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(3):52–68 (In Russ.)].
85. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1217–26. doi:10.1016/j.joca.2012.06.006
86. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra S, Koes B, et al. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:916–20. doi: 10.1136/ard.2005.045724
87. Gregory A, Cheng YI, Imperatore G, et al. Diabetes and Arthritis: Is there a Connection? Prevalence of diagnosed arthritis and arthritis – attributable activity limitation among adults with and without diagnosed diabetes: United States, 2008–2010. *Diabetes Care*. 2012 Aug;35(8):1686–91. doi: 10.2337/dc12-0046
88. Красивина ИГ. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом. Международный эндокринологический журнал. 2011;(3):113–23 [Krasivina IG. Features of gonartroz in patients with obesity and diabetes. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2011;(3):113–23 (In Russ.)].
89. Супрун ЭВ. Коморбидность при остеоартрозе у пожилых пациентов: выбор тактики лечения. Рациональная фармакотерапия. 2013;28(3):47–52 [Suprun EV. Comorbidity in osteoarthritis in elderly patients: treatment selection. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. 2013;28(3):47–52 (In Russ.)].
90. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476–99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
91. Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L, et al. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1-year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1798–803. doi: 10.1136/ard.2010.142018
92. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):139–44. doi: 10.1136/ard.2010.134015
93. Colbert CJ, Almador O, Chmiel JS, et al. Excess body weight and four-year function outcomes: comparison of African Americans and whites in a prospective study of osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):5–14. doi: 10.1002/acr.21811
94. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1263–73. doi: 10.1001/jama.2013.277669
95. Riddleand DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: A cohort study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):15–22. doi 10.1002/acr.21692
96. Harding GT, Hubley-Kozey CL, Dunbar MJ, et al. Body mass index affects knee joint mechanics during gait differently with and without moderate knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1234–42. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.004
97. Савельева ЛВ. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей. Фарматека. 2007;12:33–8 [Savel'eva LV. The modern concept of treatment of obesity: clinical guidelines for medical practitioners. *Farmateka*. 2007;12:33–8 (In Russ.)].
98. Toplak H, Ziegler O, Keller U, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet. Early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabet Obesi Metabol*. 2005;7:699–708. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00483
99. Finer N, James WPT, Kopelman PG, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obesity*. 2000;24:306–13.
100. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan;7(1):21–7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2004.00428.x
101. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):155–61. doi: 10.2337/diacare.27.1.155

Эффективность цертолизумаба пэгола в лечении псориатического артрита

Коротаяева Т.В., Логинова Е.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: Татьяна Викторовна Коротаяева; tatianakorotayeva@gmail.com

Contact: Tatiana Korotayeva; tatianakorotayeva@gmail.com

Поступила 07.07.15

Выполнен анализ данных литературы о механизмах действия цертолизумаба пэгола (ЦЗП) — нового ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО α) для лечения активного псориатического артрита (ПсА). Описаны уникальная молекулярная структура препарата, механизм действия, показано, что ЦЗП эффективно ингибирует ФНО α , не вызывая клеточный апоптоз, а также обладает низкой иммуногенностью. Рассмотрены результаты клинического исследования ЦЗП — RAPID-PsA. Отмечена быстрая клиническая эффективность лечения ЦЗП в разных дозах в отношении проявлений как артрита, так и псориаза.

Приведены данные о том, что терапия ЦЗП препятствует образованию эрозий в суставах, особенно у пациентов с активным заболеванием. Сделан вывод, что ЦЗП — перспективный препарат для лечения активного ПсА, однако необходимо проведение дальнейших фундаментальных и клинических исследований этого класса лекарственных средств, направленных против определенных цитокинов.

Ключевые слова: псориатический артрит; генно-инженерные биологические препараты; цертолизумаб пэгол.

Для ссылки: Коротаяева ТВ, Логинова ЕЮ. Эффективность цертолизумаба пэгола в лечении псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):553–7.

EFFICACY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Korotayeva T.V., Loginova E.Yu.

The paper analyzes the data available in the literature on the mechanisms of action of certolizumab pegol (CZP), a new tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA). It describes the unique molecular structure of the drug and its mechanism of action and shows that CZP effectively inhibits TNF- α , without inducing cell apoptosis, and has also low immunogenicity. The results of the RAPID-PsA clinical trial of CZP are discussed. Treatment with CZP at different doses promptly suppresses the manifestations of both arthritis and psoriasis.

There is evidence that CZP therapy prevents joint erosion formation in patients with active disease in particular. It is concluded that CZP is a promising drug to treat active PsA; however, it is necessary to conduct further fundamental and clinical studies of this class of drugs against certain cytokines.

Key words: psoriatic arthritis; biological agents; certolizumab pegol.

For reference: Korotayeva TV, Loginova EYu. Efficacy of certolizumab pegol in the treatment of psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):553–7.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-553-557>

Псориатический артрит (ПсА), который встречается у трети больных псориазом, представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов из группы периферических спондилоартритов, при котором в первую очередь наблюдаются асимметричный полиартрит, дактилит, энтезит, у половины больных — аксиальные поражения в виде спондилита и сакроилиита. Системные воспалительные процессы, происходящие при этом заболевании в различных структурах костно-суставного аппарата, приводят к эрозированию, необратимой резорбции суставных поверхностей и ограничениям функциональных возможностей больных [1]. В патогенезе ПсА ведущую роль играют нарушения функции иммунной системы, проявляющиеся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (ФНО α), что в, конечном счете, и определяет гетерогенность клинических проявлений ПсА [2]. Данный цитокин индуцирует продукцию других провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ8, ин-

терферонов, хемокинов, а также ферментов, вызывающих деградацию хряща, включая матриксные металлопротеиназы [3]. ФНО α опосредованно влияет на многие биологические процессы, лежащие в основе иммунопатогенеза ПсА, в частности, нарушает равновесие в RANKL-зависимом костеобразовании, влияет на синтез остеопротегерина и протеогликанов. ФНО α вызывает гиперпролиферацию кератиноцитов, способствуя развитию псориатических изменений кожи, активирует лейкоциты, стимулирует пролиферацию сосудов микроциркуляторного русла или неоангиогенез — важнейший патогенетический механизм псориаза и ПсА, проявляющийся на ранней стадии патологического процесса [4]. В последние годы значительный прогресс в лечении ПсА был достигнут благодаря применению ингибиторов ФНО α [5]. В Российской Федерации к настоящему времени для лечения ПсА зарегистрированы следующие препараты этой группы: инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП).

Показано, что эти генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) не только уменьшают активность воспаления в суставах, позвоночнике, энтезисах и коже, но и, что особенно важно, задерживают деструкцию суставов, а также снижают частоту метаболических и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПсА [6].

Относительно недавно были проведены клинические исследования по изучению эффективности и безопасности ЦЗП при различных воспалительных заболеваниях суставов. Учитывая то, что ЦЗП был зарегистрирован для лечения ПсА в 2014 г., а сведения по различным аспектам применения препарата немногочисленны, необходимой представляется систематизация данных о механизмах действия ЦЗП и его терапевтических возможностях при ПсА.

Цель работы — анализ данных литературы о возможностях применения ЦЗП при ПсА.

Профиль цертолизумаба пэгола. ЦЗП (Симзия®, «ЮСБ Фарма») представляет собой соединенный с полиэтиленгликолем (ПЭГ), т. е. пэгилированный, антигенсвязывающий (Fab) фрагмент моноклонального антитела, который нейтрализует растворимый и мембрано-ассоциированный ФНО α . ЦЗП — это небольшая терапевтическая молекула с уникальной структурой, отличной от других ингибиторов ФНО α . *In vivo* Fab-фрагмент быстро выводится из организма, однако его связывание с ПЭГ позволяет увеличить массу молекулы до 91 кДа, что удлиняет период полувыведения ЦЗП до значений, сопоставимых с таковыми для полноразмерного антитела. При оценке распределения препарата показано, что ЦЗП накапливается преимущественно в воспаленных тканях, что также относят к последствиям пэгилирования. Это обеспечивает быстро наступающий и продолжительный эффект препарата, направленный на ингибирование воспаления суставов и их повреждения. Кроме того, пэгилирование обладает «маскирующим эффектом», направленным на снижение иммуногенности препарата. Низкая иммуногенность ЦЗП отражается в малом проценте выявления антител к препарату [в сочетании с метотрексатом (МТ) у 2% пациентов с ревматоидным артритом (РА)], крайне редким развитием местных и системных иммунных реакций, низким уровнем выработки антинуклеарных антител [7, 8]. Синтетический Fab-фрагмент содержит одиночную группу со свободным цистеином в шарнирной области, которая обеспечивает возможность сайт-специфического присоединения ПЭГ, но не влияет на способность Fab-фрагмента связываться и нейтрализовывать ФНО α [9, 10].

Механизм действия цертолизумаба пэгола и других ингибиторов фактора некроза опухоли α . В настоящее время показано, что ЦЗП, в отличие от других ингибиторов ФНО α , индуцирует гибель активированных иммунных клеток, продуцирующих ФНО α , без стимуляции их апоптоза. Предполагают, что препарат вовлекается в альтернативный внутриклеточный механизм с формированием особой сигнальной цепи [11, 12].

Недавно N. Ueda и соавт. [12] изучали цитотоксические эффекты ЦЗП и ГЛМ на основании оценки способности препаратов к связыванию с трансмембранными ФНО α (тмФНО α) и влиянию на антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АКОЦ) и комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ). Была подтверждена способность обоих препаратов нейтрали-

зовать тмФНО α , однако, в отличие от ГЛМ, ИНФ и АДА, ЦЗП не стимулировал систему АКОЦ и КЗЦ. С одной стороны, данное свойство указывает на отсутствие индукции апоптоза молекулами ЦЗП, с другой — с учетом центральной роли данных механизмов в иммуннопатогенезе аллергических реакций цитотоксического типа (2-го типа) легко объясняет низкую частоту местных и системных иммунных реакций на фоне применения ЦЗП [8, 12].

Исследование путей неапоптотической гибели клеток, экспрессирующих тмФНО α , под действием ЦЗП выявило его способность потенцировать внутриклеточную передачу сигнала [12]. Все существующие на сегодняшний день препараты этого класса обладают способностью эффективно связывать ФНО α , тем не менее существует ряд отличий в отношении альтернативного механизма нейтрализации цитокина — через активацию тмФНО α . Во всех случаях эти средства могут выступать в качестве антагонистов, блокируя взаимодействие между тмФНО α и рецептором данного цитокина. В одном из последних исследований была подтверждена схожая способность ЦЗП, АДА и ИНФ нейтрализовать опосредованную передачу сигнала через мембраносвязанный ФНО α , активность ЭТЦ в этом отношении была практически в два раза ниже [13]. В определенных обстоятельствах ингибиторы ФНО α могут выступать в качестве агонистов данного цитокина за счет феномена, известного как «обратный сигналинг». Активация тмФНО α приводит к фосфорилированию специфических сериновых групп на цитоплазматическом хвосте тмФНО α , в результате чего сигнал передается внутрь клеток, экспрессирующих тмФНО α [14, 15]. Имеются сведения о том, что регулируемый сигнальными пептидазо-подобными протеазами внутриклеточный протеолиз цитокина приводит к высвобождению внутриклеточного домена ФНО α , который опосредует «обратный сигналинг» дендритных клеток. В полной мере значимость этого процесса не установлена, тем не менее одним из эффектов обратного сигналинга под действием ЭТЦ и ИНФ в активированных человеческих Т-лимфоцитах является индукция Е-селектина [16, 17].

Другое возможное последствие обратного сигналинга под воздействием ингибиторов ФНО α связано с потенциальным конкурированием за одни и те же молекулы сигнального пути, в частности, за молекулы, индуцирующие эндотоксин-опосредованное высвобождение цитокинов через стимуляцию Toll-подобных рецепторов. Показано, что обратный путь передачи сигнала через тмФНО α в условиях *in vitro* стимулирует резистентность к эндотоксинам и подавляет синтез ряда цитокинов, включая ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ10 и ИЛ12 [18].

В исследованиях *in vitro* было подтверждено, что ИНФ, АДА и ЦЗП в значительной степени подавляют липополисахарид-индуцированную продукцию цитокинов, включая ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ10 и ИЛ12, однако подобный эффект не наблюдается у ЭТЦ [18–20].

Обоснование применения цертолизумаба пэгола при воспалительных заболеваниях суставов с учетом распределения препарата в очагах воспаления. Распределение ЦЗП в тканях во многом обусловлено эффектом пэгилирования. Данный аспект изучался с помощью методики неинвазивных биофлуоресцентных меток на экспериментальной модели артрита [7, 21]. Было показано,

что ингибиторы ФНО α — ЦЗП, АДА и ИНФ — избирательно накапливаются в очагах воспаления. Однако было отмечено, что поступление ЦЗП в воспаленные суставы оказалось более интенсивным по сравнению с АДА и ИНФ, следовательно, воздействие препарата может быть более выраженным, что обусловлено особенностями его структуры: пегилированием и меньшим размером молекулы.

В последние годы клиническая эффективность ЦЗП интенсивно изучается в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при болезни Крона, РА, аксиальном спондилоартрите, включая анкилозирующий спондилит, ПсА, а также при псориазе [18, 22–24].

Применение цертолизумаба пэгола при псориазе. В настоящее время завершены исследования I, II фазы и продолжаются РКИ III фазы по оценке эффективности ЦЗП у больных с псориазом. Интересно, что кроме стандартных показателей эффективности, таких как индекс тяжести псориаза и дерматологические индексы качества жизни, используется дополнительный показатель эффективности — прямое сравнение терапевтического воздействия на псориаз ЦЗП и другого ингибитора ФНО α — ЭТЦ.

В рамках этого исследования ЦЗП вводят подкожно по стандартной схеме: сначала 400 мг, далее по 200 или 400 мг 1 раз в 2 нед [25]. Первые результаты продемонстрировали более выраженную эффективность препарата по сравнению с плацебо (ПЛ) при лечении пациентов с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом. Основными показателями эффективности были улучшение по сравнению с исходными значениями на 75% и более индекса тяжести псориаза PASI, а также полное («чисто») или почти полное исчезновение («почти чисто») псориаза по шкале Общей оценки активности псориаза лечащим врачом (PGA) на 12-й неделе. В группах ЦЗП 200 мг, ЦЗП 400 мг и ПЛ ответ по PASI75 получен у 75; 83 и 7% пациентов соответственно. Полное или почти полное исчезновение псориаза по шкале PGA наблюдали у 53% больных на фоне терапии ЦЗП 200 мг, у 72% на фоне лечения ЦЗП 400 мг и у 2% в группе ПЛ (для всех $p < 0,001$ по сравнению с ПЛ). Отмечено, что у отдельных пациентов в терапевтических группах независимо от дозы наблюдалось быстрое улучшение псориатических изменений — уже на 2-й неделе терапии. Данные о сравнительной эффективности ЦЗП и ЭТЦ при псориазе пока не опубликованы.

Эффективность цертолизумаба пэгола при псориатическом артрите. В 2014 г. Р. Mease и соавт. впервые выполнили оценку клинической эффективности и безопасности ЦЗП при ПсА в рамках исследования RAPID-PsA [26]. Рандомизировано 409 пациентов с активным ПсА, который определяли как число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) ≥ 3 , повышение СОЭ (по Вестергрену) ≥ 28 мм/ч или уровня С-реактивного белка (СРБ) $\geq 7,9$ мг/л с предшествующей неэффективностью как минимум одного базисного противовоспалительного препарата (БПВП). В исследование были включены 40% пациентов с неэффективностью одного из ингибиторов ФНО α с обязательным безлекарственным периодом ≥ 3 мес, для ЭТЦ — 28 дней. До начала лечения у 64,3% больных были признаки активного энтезита (по индексу LEI), у 26,4% — дактилита. У большинства (61,6%) пациентов

был отмечен ограниченный псориаз с общей площадью поражения кожи BSA $\geq 3\%$, у 5 пациентов среднее значение PASI составило 50 баллов, а дерматологического индекса качества жизни HAQ-DI — $1,3 \pm 0,7$. Сопутствующая терапия БПВП проводилась у 70,2% пациентов, включенных в исследование. 19,1% пациентов в группе ПЛ и 19,8% в лечебных группах ранее получали один из ингибиторов ФНО α . Результаты терапии были оценены на 12-й и 24-й неделях.

Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы по принципу 1:1:1 — ПЛ, ЦЗП в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед (ЦЗП 200 мг) и ЦЗП 400 мг 1 раз в 4 нед (ЦЗП 400 мг). Вначале всем больным провели индукционный курс — 400 мг на 0–2–4-й неделе или ПЛ, затем продолжали терапию ЦЗП в разных дозах. Пациенты, получавшие ПЛ, у которых не наблюдалось уменьшения ЧБС и ЧПС более чем на 10%, на 14-й и 16-й неделях были рандомизированы в группы ЦЗП 200 мг или ЦЗП 400 мг.

В качестве основных показателей эффективности на 12-й неделе использовали 20% ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), динамику показателя HAQ-DI и уровня СРБ. Вторичными показателями эффективности, которые оценивали на 24-й неделе, явились: 50% и 70% ответ по ACR, динамика энтезита по LEI, тяжесть дактилита, ответ по критерию PsARC, количество пациентов с 50%, 75% и 90% ответом по PASI, изменение тяжести псориатического поражения ногтей по модифицированному индексу NAPS. Также было оценено достижение минимальной активности ПсА на фоне применения разных доз ЦЗП (этот интегральный показатель связан с рентгенологическим прогрессированием при ПсА). На 24-й неделе оценивали возможность ЦЗП задерживать рентгенологическое прогрессирование по модифицированному индексу Шарпа.

На 12-й неделе 20% ответ по ACR в группах ЦЗП 200 и 400 мг отмечался значительно чаще, чем в группе ПЛ — 58; 51,9 и 24,3% соответственно. Клиническое улучшение на фоне терапии ЦЗП в разных дозах было быстрым, начиная уже с 1-й недели — 20% ответ по ACR отмечался у 21% пациентов в группе ЦЗП 200 мг ($p < 0,001$), у 23% в группе ЦЗП 400 мг ($p < 0,001$) и у 7,4% в группе ПЛ.

На 12-й неделе наблюдалось более значительное уменьшение HAQ-DI, чем в группе ПЛ ($-0,50$ и $-0,19$ соответственно; $p < 0,001$). На 24-й неделе ответ по PsARC отмечался у 78,3% больных, получавших ЦЗП по 200 мг, у 77% получавших ЦЗП по 400 мг и у 33,1% — в группе ПЛ. Проявления дактилита, энтезита, псориаза кожи и ногтей также значимо уменьшились у пациентов на фоне терапии ЦЗП в разных дозах по сравнению с ПЛ. На 12-й и 24-й неделях лечения в обеих группах больных, получавших ЦЗП, 50% и 70% ответ по ACR наблюдался чаще, чем на фоне ПЛ. К 24-й неделе исследования он зафиксирован у 42,1 и 26% больных в группах ЦЗП и у только у 12,5 и 4% в группе ПЛ соответственно.

К 24-й неделе снизилась активность и тяжесть псориаза: 75% ответ по PASI наблюдался у 62,2% больных, получавших ЦЗП по 200 мг, у 60,5% получавших ЦЗП по 400 мг и только у 15,1% в группе ПЛ. На 24-й неделе терапии ЦЗП по 200 и 400 мг минимальная активность ПсА наблюдалась у 33,3 и 34,1% больных соответственно, тогда как в группе ПЛ — лишь у 5,9% пациентов. При этом эффект ЦЗП не был менее выраженным у больных с предшествующей неэффективностью одного ингибитора ФНО α .

Неблагоприятные реакции (НР) наблюдались с одинаковой частотой в группах ЦЗП 200 мг, ЦЗП 400 мг и ПЛ — соответственно 67,6; 68,1; 71,1 — и были в основном слабой степени выраженности. В группах ЦЗП зарегистрированы два случая смерти: один вследствие инфаркта миокарда, другой по неизвестным причинам, которые исследователи не связывали с участием в исследовании и лечением. Частота серьезных НР, инфекций, постинъекционных реакций также была сопоставима в группах ЦЗП и ПЛ. В целом профиль переносимости препарата соответствовал таковому при РА [26]. Авторы пришли к заключению, что использование ЦЗП в различных дозах быстро и эффективно уменьшает клинические проявления артрита, улучшает функциональный статус, при этом менее выраженными становятся проявления псориаза кожи и ногтей, препарат хорошо переносится пациентами с ПсА.

В продолжающемся 158-недельном исследовании RAPID-PsA (двойная слепая плацебоконтролируемая фаза до 24-й недели, фаза с кодированием по дозе до 48-й недели и открытая фаза до 158-й недели) были изучены и другие клинические показатели, в том числе проявления энтезита и псориатического поражения ногтей. У пациентов с исходным энтезитом (64,3%) отмечено снижение активности по индексу LEI на 24-й неделе, по сравнению с исходными значениями: динамика значения LEI составила -2,0 в группе ЦЗП 200 мг ($p<0,001$), -1,8 в группе ЦЗП 400 мг ($p<0,003$) и -1,1 в группе ПЛ. Устойчивое улучшение наблюдалось в отношении дактилита и поражения ногтей. Снижение индекса активности дактилита LDI относительно исходных значений на 24-й неделе было более выражено в группах пациентов, получающих ЦЗП по 200 и 400 мг по сравнению с ПЛ соответственно: -40,7 ($p=0,002$), -53,5 ($p<0,001$) и -22,0. У пациентов с исходным поражением ногтевых пластин (73,3%) динамика индекса тяжести псориатического поражения ногтей на 24-й неделе, по сравнению с исходными значениями, составила -1,6 в группах ЦЗП 200 и 400 мг и -1,1 в группе ПЛ [26].

Недавно Р. Mease и соавт. [27] опубликовали данные о долгосрочной эффективности и переносимости ЦЗП в рамках продолжающегося RAPID-PsA. К 96-й неделе в данном исследовании продолжали участие 80% больных из 409 рандомизированных. 20%, 50% и 70% ответ по ACR наблюдался у 80,6; 62,7 и 43,8% больных соответственно, а минимальная активность заболевания — у 51,6%. 75% и 90% уменьшение выраженности псориаза по PASI отмечали соответственно у 72,7 и 60,3% пациентов, продолжающих участие в исследовании. На 24-й и 96-й неделях динамика HAQ-DI составляла -0,48 и -0,52; боли — соответственно -28,5 и -31,3. Эффект терапии не зависел от предшествующего лечения ингибиторами ФНО α .

НР отмечались у 345 (87,8%) пациентов, инфекции — у 16 (4,1%) пациентов (наиболее часто — назофарингит), серьезные НР возникли у 67 (17,0%), в том числе злокачественные новообразования у 4 (1,0%) пациентов — два случая рака молочной железы, один случай лимфомы и один случай рака шейки матки *in situ*. В течение 96-недельного периода было 6 случаев смерти (1,5%), из них два — вследствие сердечно-сосудистой патологии, одна внезапная смерть, одна инфекция и по одному случаю рака молочной железы и лимфомы. О развитии застойной сердечной недостаточности, серьезных инфекционных осложнений в месте введения, туберкулеза или оппортунистических инфекций не сообщалось [26, 27].

D. Gladman и соавт. [28] впервые в рамках RAPID-PsA провели оценку влияния ЦЗП на состояние больных по индивидуальным опросникам: HAQ, DLQI, PsAQOL, шкала усталости. Продемонстрировано, что ЦЗП оказывает положительное влияние не только на выраженность клинических проявлений ПсА и псориаза, но и на общее состояние и качество жизни больных.

Подтверждена эффективность ЦЗП у больных с ПсА в отношении улучшения производительности на рабочем месте, продуктивности при выполнении домашней работы, увеличения вовлеченности в семейные, социальные и досуговые мероприятия [29].

Влияние цертолизумаба пэгола на рентгенологическое прогрессирование при псориатическом артрите. В рамках исследования RAPID-PsA была также выполнена оценка влияния ЦЗП на рентгенологическое прогрессирование по модифицированному для ПсА индексу Шарпа. Было установлено, что ЦЗП более эффективно, чем ПЛ, задерживал прогрессирование эрозий в суставах, особенно у пациентов с наличием эрозий до начала лечения в сочетании с повышением уровня СРБ [30].

Заключение

Полученные к настоящему времени данные контролируемого исследования RAPID-PsA свидетельствуют о том, что ЦЗП эффективен и безопасен при лечении ПсА, как и при других воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника. В отличие от иных ингибиторов ФНО α , ЦЗП обладает уникальной структурой, препятствующей развитию НР, связанных с цитотоксичностью. Показано, что препарат имеет альтернативные пути внутриклеточной передачи сигнала, что в ассоциации с молекулярными особенностями ЦЗП приводит к преимущественному накоплению препарата в воспаленных тканях. При ПсА ЦЗП обеспечивает быстрое и стойкое улучшение основных клинических проявлений заболевания, а подкожное введение препарата в сочетании с низкой частотой местных и системных иммунных реакций способствует удовлетворительной приверженности пациентов лечению. ЦЗП снижает активность не только артрита, но и кожных изменений. Он также эффективно сдерживает развитие деструкции суставов. Перспективы применения ЦЗП при ПсА связаны с возможностью использовать препарат у пациентов с неэффективностью БПВП или других ингибиторов ФНО α . Необходимо дальнейшее исследование ЦЗП, которое должно включать сравнительную оценку эффективности ЦЗП и ГИБП с другим механизмом действия, а также изучение его влияния на кардиоваскулярную коморбидность при ПсА и долгосрочной эффективности, особенно в аспекте иммуногенности. Получить такие результаты возможно только в рамках крупных национальных регистров ГИБП при псориазе и ПсА.

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

- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460–8. doi: 10.1093/rheumatology/keg384
- Mease PJ. Tumor necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:298–304. doi: 10.1136/ard.61.4.298
- Laloux L, Voisin MC, Allain J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):316–21. doi: 10.1136/ard.60.4.316
- Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al, BSRBR. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):697–705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387–94. doi: 10.1136/ard.2008.094946
- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al. Mechanisms of TNF- α and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003;111(6):821–31. doi: 10.1172/JCI200316069
- Palfaman R, Airey M, Moore A, et al. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods*. 2009;348(1–2):36–41. doi: 10.1016/j.jim.2009.06.009
- Dinesen L, Trevis S. Targeting nanomedicines in the treatment of Crohn's disease: focus on certolizumab pegol (CDP870). *Inter J Nanomed*. 2007;2(1):39–47. doi: 10.2147/nano.2007.2.1.39
- Choy C, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology*. 2002;41(10):1133–7. doi: 10.1093/rheumatology/41.10.1133
- Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(7):539–51. doi: 10.2165/00003088-200140070-00005
- Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor agents. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1323. doi: 10.1002/ibd.20225
- Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, et al. The cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor α . *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 3:665. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.482
- Ohshima S, Saeki Y, Mima T, et al. Long-term follow-up of the changes in circulating cytokines, soluble cytokine receptors, and white blood cell subset counts in patients with rheumatoid arthritis (RA) after monoclonal anti-TNF alpha antibody therapy. *J Clin Immunol*. 1999;19(5):305–13. doi: 10.1023/A:1020543625282
- Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):308–15. doi: 10.1016/j.coph.2010.01.005
- Kirchner S, Holler E, Haffner S, et al. Effect of different tumor necrosis factor (TNF) reactive agents on reverse signalling of membrane integrated TNF in monocytes. *Cytokine*. 2004;28(2):67–74. doi: 10.1016/j.cyto.2004.06.008
- Watts AD, Hunt NH, Wanigasekara Y, et al. A casein kinase I motif present in the cytoplasmic domain of members of the tumour necrosis factor ligand family is implicated in 'reverse signalling'. *EMBO J*. 1999;18(8):2119–26. doi: 10.1093/emboj/18.8.2119
- Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, et al. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1215–28. doi: 10.1093/rheumatology/keq031
- Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(5):353–66. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.011
- Van Lent PL, Blom AB, Grevers L, et al. Toll-like receptor 4 induced Fc γ R expression potentiates early onset of joint inflammation and cartilage destruction during immune complex arthritis: Toll-like receptor 4 largely regulates Fc γ R expression by IL-10. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):334–40. doi: 10.1136/ard.2006.057471
- Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from PRECISE 3 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(8):903–16. doi: 10.1111/apt.12930
- Shen C, Assche GV, Colpaert S, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):251–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02309.x
- Keystone E, Landewe R, van Vollenhoven R, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: 5 year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2094–100. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203695
- Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a Phase 3 randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2015;67(3):668–77. doi: 10.1002/art.38973
- Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of Certolizumab Pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39–47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-2024231
- Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the pegylated fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):180–90. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10941.x
- Mease PJ, Fleischmann RM, Deodhar A, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis with and without prior anti-TNF exposure: 24 week results of a phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):48–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696
- Mease PJ, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in patients with psoriatic arthritis with and without prior anti-tumor necrosis factor exposure: 96-week outcomes from the RAPID-PSA trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):90. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1652
- Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, et al. Effect of Certolizumab Pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res*. 2014;66(7):1085–92. doi: 10.1002/acr.22256
- Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, et al. Improvements on productivity at paid work and within the household and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:44–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205198
- Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomized placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:233–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697

Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями

Храмов А.Э., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А.,
Белов Б.С., Павлов В.П., Рыбников А.В., Амирджанова В.Н.

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

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

Контакты: Александр Эдуардович Храмов;
khramov_doctor@mail.ru

Contact:
Aleksandr Khramov;
khramov_doctor@mail.ru

Поступила 17.06.15

Одним из наиболее грозных осложнений эндопротезирования (ЭП) крупных суставов у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) является развитие перипротезной инфекции (ПИ), прогрессирование которой может привести не только к потере конечности, но и к смерти больного. В то же время ранняя диагностика и адекватная хирургическая помощь позволяют не только купировать инфекционный процесс, но и сохранить имплантированный сустав. **Цель** — определить критерии диагностики, профилактики и лечения ПИ при ЭП тазобедренного (ТБС) и коленного (КС) суставов у больных РЗ.

Материал и методы. За период с 2009 по 2013 г. в отделении ревмоортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено 654 операции ЭП КС и 549 — ЭП ТБС.

Результаты и обсуждение. ПИ развилась у 12 (3,63%) больных при ЭП КС и у 8 (2,95%) больных после ЭП ТБС. У 11 больных была ранняя, у 6 — отсроченная, у 3 — поздняя форма ПИ. У 11 больных с ранней формой ПИ выполнены ревизия сустава/дебридмент с сохранением эндопротеза и заменой полиэтиленовых вкладышей и головок эндопротеза ТБС. Операции завершали оставлением в ране коллагеновых гемобиотиков и дренированием. Назначали общую антибактериальную терапию сроком на 4–6 нед. В 9 случаях рецидива инфекции не наблюдали. У двух пациентов выполнены повторные хирургические вмешательства с установкой аспирационно-промывных систем. Девяти больным с отсроченной или поздней ПИ выполнили следующие операции: в двух случаях, при стабильных компонентах эндопротеза, точно верифицированной низковирулентной микрофлоре, чувствительной к определенным антибиотикам, выполнили одномоментную ревизию (эндопротез был удален и установлен новый). Обязательным было использование цемента с антибиотиком, коллагеновых гемобиотиков и системной антибактериальной терапии в течение 6 нед. У остальных 7 больных с нестабильными компонентами эндопротезов выполнили двухэтапную ревизию: 1-й этап — удаление эндопротеза и установка спейсера с антибиотиком; через 6–12 нед после заживления послеоперационной раны у 6 больных был выполнен 2-й этап — удаление спейсера и установка нового эндопротеза. У одной пациентки после первого этапа развилась генерализация инфекции, и, с учетом преклонного возраста и сопутствующих заболеваний, больной выполнена ампутация с последующим экзопротезированием.

Выводы. Практическое использование современных диагностических критериев позволило выявить раннюю вялотекущую ПИ, произвести раннее хирургическое лечение без удаления эндопротеза у 11 пациентов и избежать рецидива инфекции у 81,8% больных. Описанная тактика лечения ПИ оказалась эффективной и позволила избежать рецидивов инфекции на срок от 1 года до 5 лет у 70% больных.

Ключевые слова: эндопротезирование; ревматические заболевания; инфекция; осложнения.

Для ссылки: Храмов АЭ, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):558–63.

PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES: THE PROBLEMS OF DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT

Khramov A.E., Makarov M.A., Byalik E.I., Makarov S.A., Belov B.S., Pavlov V.P., Rybnikov A.V., Amirdzhanova V.N.

One of the most menacing complications of large joint total endoprosthesis (TE) in patients with rheumatic diseases (RD) is the development of periprosthetic infection (PI), progression of which may give rise not only to limb loss, but also death. At the same time, early diagnosis and adequate surgical care make it possible not only to arrest the infectious process, but also to preserve an implanted joint.

Objective: to define criteria for the diagnosis, prevention, and treatment of PI after hip and knee joint (HJ and KJ) TE in patients with RD.

Subjects and methods. In 2009 to 2013, 654 KJ and 549 HJ TE was performed in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology performed KJ (n = 654) and HJ (n = 549) joint ERs.

Results and discussion. PI developed in 12 (3.63%) and 8 (2.95%) patients after KJ and HJ ER, respectively. Early, delayed, and late PI was seen in 11, 6, and 3 patients, respectively. Eleven patients with early PI underwent joint revision/debridement with preservation of an endoprosthesis and replacement of HJ endoprosthetic inserts and heads. The operations were completed with the collagen hemobiobiotics being left in the wound and its drainage. Systemic antibiotic therapy was used for 4–6 weeks. No recurrent infection was observed in 9 cases. Two patients underwent resurgery, by setting suction-irrigation systems. Nine patients with delayed or late PI had the following operations: A single-stage revision operation (the endoprosthesis was removed and a new one was implanted) was performed in two cases of stable endoprosthetic components and accurately verified low-virulent microorganisms susceptible to certain antibiotics. It was imperative to use cement with an antibiotic, collagen hemobiobiotics, and systemic antibiotic therapy for 6 weeks. The other 7 patients with unstable endoprosthetic components underwent two-stage revision: Stage 1, endoprosthetic removal and antibiotic-loaded spacer implantation; 6–12 weeks after postoperative wound healing, 6 patients underwent Stage 2, removal of the spacer and implantation of a new endoprosthesis. Following Stage 1, one female patient developed generalized infection and, because of her advanced age and comorbidities, underwent amputation followed by exoprosthetic replacement.

Conclusion. The practical application of the current diagnostic criteria allowed to reveal early slowly progressive PI, perform early surgical treatment without endoprosthetic removal in 11 patients, and prevent recurrent infection in 81.8% of the patients. The described treatment policy for PI turned out to be effective and prevented recurrent infection in 70% of the patients during 1 to 5 years.

Key words: total endoprosthesis; rheumatic diseases; infection; complications.

For reference: Khramov AE, Makarov MA, Byalik EI, et al. Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: The problems of diagnosis, prevention, and treatment. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):558–63.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-558-563>

В связи с высокими темпами роста частоты патологии суставов и внедрением современных ортопедических технологий тотальное эндопротезирование (ЭП) крупных суставов получает все более широкое распространение [1]. Одним из наиболее частых показаний к ЭП служит ревматическое поражение тазобедренного (ТБС) и коленного суставов (КС), отличающееся тяжелыми морфологическими и функциональными изменениями [2]. Среди всех методов хирургического лечения тотальное ЭП суставов, в первую очередь КС и ТБС, является наиболее распространенным и эффективным в отношении снижения боли и улучшения функционального статуса больных ревматоидным артритом (РА) [3]. По данным Шведского национального регистра, из всех операций на суставах нижних конечностей при РА 47% составили операции по ЭП. Несмотря на то что раннее и активное использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) положительно сказывается на отдаленных результатах [4], 17–30% больных РА по-прежнему нуждаются в оперативном лечении.

Системный характер заболевания и хронический воспалительный процесс определяют необходимость особого подхода к ведению больных в пред- и послеоперационном периодах, накладывая отпечаток на тактику и технологию хирургического лечения. К особенностям, которые также следует учитывать при планировании ЭП у страдающих ревматическими заболеваниями (РЗ), следует отнести: молодой возраст пациентов, выраженный в той или иной степени остеопороз, возможность медленного заживления послеоперационной раны, низкую сопротивляемость организма к инфекциям, анемию, обусловленную хроническим течением заболевания, сниженную физическую активность, тяжесть функциональных нарушений, длительную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикоидами (ГК), БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [5, 6].

Изучая частоту возникновения инфекционных осложнений после эндопротезирования, Т. Bongartz и соавт. [7] показали, что больные РА имеют более высокий риск развития осложнений по сравнению с пациентами с остеоартрозом (ОА), а риск перипротезной инфекции (ПИ) при РА за 5 лет наблюдения составил 4,2% по сравнению с 1,4% у больных ОА.

Развитие ПИ может привести к потере функциональной способности и требует высоких экономических затрат на ее лечение. Так, в США стоимость лечения каждого пациента с ПИ составляет около 50 тыс. долларов. При этом ПИ обычно ведет к удалению эндопротеза, длительной внутривенной антимикробной терапии, инвалидизации пациентов, а уровень смертности, по данным разных авторов, достигает 2,7–18% [8].

Основными факторами риска развития инфекционных осложнений у больных РЗ при ЭП ТБС и КС являются:

1) **системные:** пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, РА, табакокурение, онкопатология, иммунодефи-

цитные состояния вследствие коморбидной патологии и/или проводимого лечения;

2) **интраоперационные:** двусторонняя артропластика, длительность операции >160 мин, аутогемотрансфузия;

3) **послеоперационные:** нарушение заживления ран (некроз или расхождение краев раны, поверхностная инфекция, гематома), фибрилляция предсердий, инфекции мочевыводящих путей, бактериемия, вызванная *S. aureus*, удлинение сроков госпитализации [9].

Также имеют место факторы риска, связанные с особенностями основного заболевания (аутоиммунный характер воспалительного процесса при РА), медикаментозным лечением с использованием НПВП, ГК, БПВП и ГИБП, которые обладают иммуносупрессивным действием, снижают заживляемость тканей и опосредованно способствуют развитию инфекционных осложнений.

Развитие ПИ у больных с РЗ может привести не только к потере конечности, но и к смерти больного (в случаях генерализации инфекции и развития сепсиса). В то же время ранняя диагностика ПИ и адекватная хирургическая помощь позволяют не только купировать инфекционный процесс, но и сохранить функцию оперированной конечности.

Цель — определить критерии диагностики, профилактики и лечения ПИ при ЭП ТБС и КС у больных РЗ.

У больных РЗ классические клинические и лабораторные признаки инфекции зачастую бывают нечетко выражены. По нашим данным, частота различных клинических симптомов при развитии ПИ была следующая: боль в суставе — 67%; локальные воспалительные симптомы — 63%; гнойное отделяемое — 59%; лихорадка — 46%; свищ — 33%; поверхностные инфекции кожи — 23% [10]. Поэтому в настоящее время для установки диагноза ПИ мы используем **международные критерии**, рекомендованные экспертами Общества инфекций костно-суставной системы (Musculoskeletal Infection Society), основными симптомами которых являются:

- свищевой ход, соединяющийся с протезом, *или*
- возбудитель, выделенный из двух отдельно взятых образцов тканей или синовиальной жидкости (СЖ) из области пораженного протезированного сустава, *или*
- имеется 4 из 6 следующих критериев:
 - а) повышение СОЭ >30 мм/ч или сывороточного содержания С-реактивного белка (СРБ) >10 мг/л;
 - б) лейкоцитоз в СЖ;
 - в) повышенное содержание нейтрофилов в СЖ;
 - г) наличие гноя в пораженном суставе;
 - д) выделение возбудителя из одного образца перипротезной ткани или СЖ;
 - е) при гистологическом исследовании перипротезной ткани — не менее 5 нейтрофилов в каждом из 5 полей зрения при большом увеличении микроскопа (×400) [11].

Большое значение мы придаем методам **профилактики** развития ПИ в пред- и послеоперационном периодах: санация очагов хронической инфекции в предоперационном периоде; вечером, накануне операции — наложение повязки с хлоргексидином на область предполагаемого кожного разреза; антибиотики широкого спектра действия в течение 5–7 дней. Первая инъекция должна быть выполнена не позднее чем за 30 мин до начала операции; в случае цементного ЭП — использование цемента с антибиотиком; строгое соблюдение всех правил асептики и антисептики при выполнении операций ЭП крупных суставов; внимательное наблюдение за больным в раннем послеоперационном периоде, направленное на раннее выявление ПИ.

Большое значение мы уделяем соблюдению мероприятий по асептике и антисептике в операционном блоке.

Наши операционные оснащены ламинарными потоками стерильного воздуха. Наличие ламинарных потоков обязывает нас использовать «спрае»-костюмы. Также мы используем одноразовые стерильные комплекты операционного белья и инцизную пленку для изоляции операционной раны.

Во время операции большое внимание мы уделяем санации раневой поверхности, в частности с помощью системы Pulsavac Plus. Эта система обеспечивает глубокую очистку костных поверхностей и мягкий лаваж для мягких тканей. Возможность одновременного осуществления всасывания и орошения позволяет полностью удалить остатки разрушенных тканей и загрязнения, не затопив при этом операционное поле.

Также во время ревизионных операций широко используем сонификацию. Обработка ультразвуком операционной раны позволяет удалить микробные пленки

с компонентов эндопротеза и сделать рану стерильной, что бывает необходимо при выполнении парциальной ревизионной артропластики.

На завершающем этапе операций мы применяем стерильный биополимерный биодеградируемый материал на основе коллагеновой губки. Этот имплантируемый материал содержит антибиотик гентамицин в количестве, достаточном для создания высокой (эффективной) локальной концентрации в тканях и полостях.

В процессе двухэтапного ЭП активно применяем местную антибактериальную терапию путем добавления антибиотиков в костный цемент при установке спейсера или фиксации компонентов эндопротеза.

Лечение

В настоящее время общепринятым подходом к лечению ПИ считается сочетание хирургического вмешательства и этиотропной антибактериальной терапии. Выбор конкретного метода лечения определяется состоянием больного, коморбидной патологией, выраженностью и длительностью инфекционного процесса.

Основа хирургической тактики — решение вопроса о возможности сохранения или повторной установке эндопротеза. С этой позиции мы выделяем следующие категории оперативных вмешательств:

- ревизия/дебридмент с сохранением эндопротеза (как правило, при ранней ПИ);
- одно- или двухэтапное реэндопротезирование;
- прочие вмешательства (ревизия с удалением эндопротеза и резекционной артропластикой и др.);
- артродез;
- ампутация.

Таблица 1 Схемы этиотропной антимикробной терапии ПИ

Возбудитель	Схемы выбора	Альтернативные схемы	Примечания
Стафилококки метициллин-чувствительные	Оксациллин 1,5–2 г в/в 4–6 раз в сутки, или цефазолин 1–2 г в/в 3 раза в сутки или цефтриаксон 1–2 г/сут в/в	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки, или даптомицин 6 мг/кг/сут в/в, или линезолид 600 мг внутрь либо в/в 2 раза в сутки	Рифампицин и другие препараты — см. текст
Стафилококки метициллин-резистентные	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки	Даптомицин 6 мг/кг/сут в/в или линезолид 600 мг внутрь либо в/в 2 раза в сутки	То же
<i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-чувствительные	Пенициллин G 20–24 млн ЕД/сут в/в в 6 введениях или ампициллин 12 г/сут в/в в 6 введениях	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки, или даптомицин 6 мг/кг/сут в/в, или линезолид 600 мг внутрь либо в/в 2 раза в сутки	4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин
<i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-резистентные	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки	Линезолид 600 мг внутрь либо в/в 2 раза в сутки или даптомицин 6 мг/кг/сут в/в	4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефепим 2 г в/в 2 раза в сутки или меропенем 1 г в/в 3 раза в сутки	Ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки, или 400 мг в/в 2 раза в сутки, или цефтазидим 2 г в/в/ 3 раза в сутки	То же
<i>Enterobacter</i> spp.	Цефепим 2 г в/в 2 раза в сутки или эртапенем 1 г/сут в/в	Ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в 2 раза в сутки	4–6 нед
<i>Enterobacteriaceae</i>	В/в бета-лактамы (на основании чувствительности <i>in vitro</i>) или ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки		То же
Бета-гемолитические стрептококки	Пенициллин G 20–24 млн ЕД/сут в/в в 6 введениях или цефтриаксон 2 г/сут в/в	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки	4–6 нед. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин
<i>Propionibacterium acnes</i>	Пенициллин G 20 млн ЕД/сут в/в в 6 введениях или цефтриаксон 2 г/сут в/в	Клиндамицин 600–900 мг в/в 3 раза в сутки, или 300–450 мг внутрь 4 раза в сутки, или ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки	То же

Примечание. в/в — внутривенно.

Важнейшим компонентом лечения ПИ является этиотропная системная антибактериальная терапия. Основные схемы лечения представлены в табл. 1. В частности, при наличии ПИ стафилококковой этиологии применяют 2–6-недельные курсы парентеральной антибиотикотерапии в сочетании с пероральным приемом рифампицина (300–450 мг дважды в день). В дальнейшем лечение продолжали одним из антибиотиков, применяемых перорально (табл. 2). При этом общая длительность курса антибактериальной терапии составляла от 3 до 6 мес при локализации процесса в ТБС и КС соответственно. Эти же сроки лечения антибиотиками соблюдали у больных, которым повторное оперативное вмешательство на суставах было противопоказано по тем или иным причинам (тяжесть общего состояния, высокий риск угрожающих жизни осложнений, выраженная органная недостаточность и т. д.) [9].

Результаты и обсуждение

За период с 2009 по 2013 г. в отделении ревмоортопедии у больных РЗ произвели 654 операции ЭП КС и 549 – ЭП ТБС. ПИ развилась у 12 (3,63%) больных при ЭП КС и у 8 (2,95%) после ЭП ТБС. У 11 больных была ранняя, у 6 – отсроченная и у 3 – поздняя форма ПИ. У 11 больных с ранней формой ПИ выполнили ревизию сустава/дебридмент с сохранением эндопротеза и заменой полиэтиленовых вкладышей и головок эндопротеза ТБС. Операции завершали оставлением в ране коллагеновых гемобиотиков и дренированием. Назначали общую антибактериальную терапию сроком на 4–6 нед. В 9 случаях рецидива инфекции не наблюдали. У двух пациентов выполнены повторные хирургические вмешательства с установкой аспирационно-промывных систем. У 9 больных с отсроченной или поздней ПИ выполнили следующие операции: в двух случаях при стабильных компонентах эндопротеза, точно верифицированной низковирулентной микрофлорой, чувствительной к определенным антибиотикам, выполнили одноэтапное ревизионное ЭП (эндопротез был удален и установлен новый). Во всех случаях мы использовали цемент с антибиотиком, коллагеновые гемобиотики и применяли системную антибактериальную терапию в течение 6 нед. У остальных 7 больных с нестабильными компонентами эндопротезов выполнили двухэтапную ревизию: 1-й этап – удаление эндопротеза и установка спейсера с антибиотиком; через 6 нед – 3 мес после заживления послеоперационной раны у 6 больных был выполнен 2-й этап – удаление

спейсера и установка нового эндопротеза. У одной пациентки после первого этапа развилась генерализация инфекции и, с учетом преклонного возраста и сопутствующих заболеваний, больной выполнена ампутация с последующим экзопротезированием.

Также трем больным было проведено парциальное ревизионное ЭП. Производили замену только нестабильных компонентов, при этом мы в обязательном порядке использовали санификацию операционной раны. Для контроля брали ткани из операционной раны на бактериологическое исследование после обработки ультразвуком, во всех случаях роста микрофлоры не было обнаружено.

Приводим клинический пример.

Пациентка К., 58 лет. Диагноз: пирофосфатная артропатия. Вторичный двусторонний гонартроз IV стадии по Келлгрену (рис. 1).

В марте 2013 г. нами произведена операция ЭП левого КС (рис. 2). Через 20 дней после операции появились подъемы температуры до 37,8 °С, периодические сильные боли, не купировавшиеся кетоналом. Была произведена пункция сустава, начата терапия антибиотиками. Посев СЖ: *Staphylococcus epidermidis*. Лечение: найз 200 мг, кетонал внутримышечно, диклофенак 75 мг внутримышечно, омез 40 мг/сут, трамадол 2,0 внутримышечно 7 инъекций, прадакса 220 мг сут, ципрофлоксацин 1 г/сут с 16.04.2013 + цефазолин 6 г/сут внутривенно, далее левофлоксацин 500 мг/сут внутривенно, затем клиндамицин 600 мг/сут. Объективно: левый КС увеличен в объеме, горячий. Болезненность при пальпации левого КС.

Через месяц выполнена операция: ревизия/дебридмент эндопротеза левого КС. Произведены тотальная переднебоковая синовэктомия, частичное иссечение рубцовых тканей, сустав промыт растворами антисептиков, заменен вкладыш на 12 мм. Взяты смывы и синовиальная оболочка на бактериологический посев, чувствительность к антибиотикам. Во время ревизии коленного сустава была установлена точно-промывная дренажная система, при помощи которой в раннем послеоперационном периоде (5 дней) производилась санация сустава раствором лавасепта и физиологическим раствором. Результаты бактериологического исследования отрицательные, бактериальной флоры не выявлено. Назначена антибактериальная терапия: имипенем/циластатин 500 мг внутривенно 2 раза в сутки, линкомицин 900 мг 3 раза в сутки. Рана зажила первичным натяжением, признаков воспаления нет. Движения в левом КС в полном объеме. Ходит

Таблица 2 Антимикробные препараты для длительного перорального приема при ПИ [12]

Возбудитель	Схемы выбора	Альтернативные схемы
Стафилококки метициллин-чувствительные	Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки или цефадроксил 500 мг 2 раза в сутки	Клиндамицин 300 мг внутрь 4 раза в сутки или амоксициллин-клавуланат 625 мг 3 раза в сутки
Стафилококки метициллин-резистентные	Ко-тримоксазол 480 мг 2 раза в сутки Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки	
Бета-гемолитические стрептококки	Пенициллин V 500 мг 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки	Цефалексин 500 мг 3–4 раза в сутки
<i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-чувствительные	Пенициллин V 500 мг 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин 250–500 мг 2 раза в сутки	Пероральная терапия бета-лактамами на основании результатов чувствительности <i>in vitro</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ко-тримоксазол 480 мг 2 раза в сутки	
<i>Propionibacterium</i> spp.	Пенициллин V 500 мг 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки	Цефалексин 500 мг 3–4 раза в сутки Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки

с дополнительной опорой на костыли с дозированной нагрузкой на оперированную ногу. Выписана из отделения в удовлетворительном состоянии.

Через 6 мес начали беспокоить постоянные боли в левом КС, усиливающиеся к вечеру, отечность сустава (рис. 3). Произведена пункция левого КС, пунктат СЖ отправлен на



Рис. 1. Рентгенограмма левого КС



Рис. 2. Рентгенограмма левого КС после ЭП



Рис. 3. Рентгенограмма левого КС через 6 мес после операции ЭП

бактериологический посев, чувствительность к антибиотикам. Результаты бактериологического исследования: *Staphylococcus epidermidis*.

Решено выполнить двухэтапное ревизионное ЭП. Был произведен первый этап. Во время операции была определена нестабильность бедренного и тибиального компонентов эндопротеза, компоненты удалены. Произведен дебридмент сустава. На костном цементе с антибиотиком (гентамицин) установлены бедренный и тибиальный компоненты спейсера с антибиотиком (гентамицин). Уложены две коллагеновые губки с гентамицином в полость сустава (рис. 4).

Взяты материалы: 1) СЖ, 2) мягкие ткани из верхнего заворота, 3) костные ткани и частицы костного цемента из канала большеберцовой кости — на бактериологический посев и чувствительность к антибиотикам. Результаты бактериологического исследования: 1) *Staphylococcus epidermidis*, 2) *Streptococcus viridians*, 3) *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridians*. Назначена антибактериальная терапия: ванкомицин 1000 мг внутривенно 2 раза в сутки, 14 инъекций, моксифлоксацин 400 мг/сут внутривенно 5 инъекций. Рана зажила первичным натяжением, признаков воспаления нет. Левый КС фиксирован в брейсе с ограничением сгибания. Ходит с дополнительной опорой (костыли). Выписана из отделения в удовлетворительном состоянии.

Через 10 мес был выполнен второй этап — ревизионное ЭП левого КС. Компоненты спейсера удалены. На костном цементе с антибиотиком (гентамицин) установлены компоненты ревизионного эндопротеза (рис. 5). Уложены три коллагеновые губки с гентамицином в полость сустава. Взяты материалы (мягкие ткани из верхнего заворота, костные ткани и частицы костного цемента из канала большеберцовой кости) на бактериологический посев, чувствительность к антибиотикам. Результаты бактериологического исследования: роста нет. Назначены ванкомицин 1000 мг внутривенно 2 раза в сутки 14 инъекций, имипенем/циластатин 500 мг/сут внутримышечно 7 инъекций, моксифлоксацин 400 мг/сут внутривенно 10 инъекций.

Рана зажила первичным натяжением, признаков воспаления нет. Движения в левом КС в полном объеме. Через 2 нед после операции выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение по месту жительства. Рекомендован прием моксифлоксацина 400 мг/сут 5 раз в месяц в течение 6 мес.

Наблюдается в течение 2 лет. Состояние удовлетворительное. Местно: послеоперационный рубец без признаков воспаления, гиперемии и гипертермии нет. Движения в суставе в полном объеме. Ходит без дополнительной опоры, не хромает. Результат лечения признан хорошим.

Выводы

Практическое использование современных критериев диагностики позволило у 11 больных выявить раннюю вялотекущую ПИ, произвести раннее хирургическое лечение без удаления эндопротеза и избежать рецидива инфекции у 81,8% больных.

При хирургическом лечении больных с РЗ особое внимание стоит уделять профилактике развития ПИ, заключающейся в следующем: санация очагов хронической инфекции; обработка антисептическими средствами кожных покровов области предполагаемого разреза; применение профилактических курсов антибиотикоте-



Рис. 4. Рентгенограмма левого КС после первого этапа ревизионного ЭП

рапии; строгое соблюдение правил асептики и антисептики в операционном блоке: использование ламинарных потоков стерильного воздуха, «спасе»-костюмов, комплектов одноразового стерильного операционного белья, инцизионной пленки, систем для санации раневой поверхности, ультразвукового аппарата для санификации операционной раны.

Ранняя форма ПИ является показанием для одноэтапного ревизионного ЭП или дебридмента с сохранением эндопротеза. Отсроченная и/или поздняя форма — показание для двухэтапного реэндопротезирования. При стабильности одного компонента эндопротеза возможно проведение парциального ревизионного ЭП с условием обязательной санификации операционной раны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каплунов ОА, Каплунов АГ, Очнев АЮ, Чернявский МА. К вопросу о тотальном эндопротезировании тазобедренных суставов при ревматических заболеваниях (предварительное сообщение). *Гений ортопедии*. 2007;(4):49–53 [Kaplunov OA, Kaplunov AG, Ochnev AYU, Chernyavskii MA. The problems of total endoprosthetics of the hips in case of rheumatic diseases (A preliminary report). *Genii ortopedii*. 2007;(4):49–5 (In Russ.)].
2. Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Ревматические болезни. Москва: Медицина; 1997. 567 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Revmaticheskie bolezni* [Rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1997. 567 p.].
3. Trieb K, Schmid M, Stulnig T, et al. Long-term outcome of total knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008 Mar;75(2):163–6. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.06.008
4. Emery P. Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:3–8.
5. Нуждин ВИ. О фиксации эндопротеза при артропластике у больных ревматоидным артритом. В кн.: Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии. Москва; 1997. С. 153–4 [Nuzhdin VI. On fixing the implant at arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. In: *Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii* [The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics]. Moscow; 1997. P. 153–4].
6. Brown SR, Davies BA, DeHeer DH, Swanson AB. Long-term survival of McKee-Farrar total hip prostheses. *Clin Orthop*. 2002;402:157–63. doi: 10.1097/00003086-200209000-00013



Рис. 5. Рентгенограмма левого КС после второго этапа ревизионного ЭП

Вышеописанная тактика лечения ПИ оказалась эффективной и позволила избежать рецидивов инфекции на сроки от 1 года до 5 лет у 70% больных.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

7. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1713–20. doi: 10.1002/art.24060
8. Davis JM 3rd, Maradit-Kremers H, Gabriel SE. Use of low-dose glucocorticoids and the risk of cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis: what is the true direction of effect? *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):1856–62
9. Белов БС, Макаров СА, Бялик ЕИ. Инфекция протезированного сустава: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2013;(4):4–9 [Belov BS, Makarov SA, Byalik EI. Prosthetic joint infection: state-of-the-art. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):4–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2431
10. Rodriguez-Bano J, del Toro MD, Lupion C, et al. [Arthroplasty-related infection: incidence, risk factors, clinical features, and outcome]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(10):614–20. doi: 10.1016/S0213-005X(08)75277-7
11. Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection Society. New definition for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2011;26(8):1136–8. doi: 10.1016/j.arth.2011.09.026
12. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):e1–e25. doi: 10.1093/cid/cis803

Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний

Сухарева М.Л.¹, Дубинина Т.В.¹, Эрдес Ш.Ф.¹, Агасаров Л.Г.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34;
²121099 Москва, ул. Новый Арбат, 32

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Research Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²32, Novyi Arbat St., Moscow 121099

Контакты: Марина Леонидовна Сухарева; marina-su@mail.ru

Contact: Marina Sukhareva; marina-su@mail.ru

Поступила 05.03.15

Проанализированы основные проблемы проведения рандомизированных контролируемых исследований в медицинской реабилитации: отбор пациентов, использование имитационных устройств в качестве плацебо, стандартизация методов, процедура «ослепления». Представлены методологические соображения по повышению качества исследований.

Ключевые слова: медицинская реабилитация; ревматические заболевания; доказательная медицина; рандомизированные контролируемые исследования

Для ссылки: Сухарева МЛ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ, Агасаров ЛГ. Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):564–7.

PROBLEMS IN THE APPLICATION OF PRINCIPLES OF EVIDENCE-BASED MEDICINE TO THE MEDICAL REHABILITATION OF RHEUMATIC DISEASES

Sukhareva M.L.¹, Dubinina T.V.¹, Erdes Sh.F.¹, Agasarov L.G.²

The paper analyzes the main problems associated with randomized controlled studies in medical rehabilitation: patient selection; use of simulation devices as placebo; standardization of methods; blinding procedure. It presents methodological considerations for improving the quality of studies.

Key words: medical rehabilitation; rheumatic diseases; evidence-based medicine; randomized controlled studies.

For reference: Sukhareva ML, Dubinina TV, Erdes ShF, Agasarov LG. Problems in the application of principles of evidence-based medicine to the medical rehabilitation of rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):564–7.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-564-567>

Медицинская реабилитация (МР), или восстановительная медицина, является одним из важных методов, используемых в лечении больных ревматическими заболеваниями (РЗ). Несмотря на то что в большинстве международных и национальных руководств сочетание фармакологических и нефармакологических методов рассматривается как основной принцип ведения больных с различными РЗ [1–3], заслуженного признания среди врачей и научного сообщества МР не получила. Одной из причин, которой можно было бы объяснить сложившуюся ситуацию, является отсутствие высококачественных клинических исследований в этой области медицины [4, 5]. С проблемой применения методологии доказательной медицины в реабилитации сталкиваются не только ревматологи, но и врачи других специальностей. Систематический обзор данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), охватывающий публикации в журналах American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Rehabilitation, Disability and Rehabilitation и Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine с 2000 по 2010 г., показал, что более чем в 50% случаев клинические исследования в МР проводятся без

процедур ослепления и рандомизации [4]. Следует отметить, что в последние годы качество клинических исследований по МР постепенно улучшается, но по-прежнему основные требования CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) не соблюдаются [6]. К сожалению, до сих пор не существует четких общепринятых рекомендаций по проведению РКИ в МР, что создает определенные трудности при планировании, проведении и интерпретации полученных результатов. В связи с этим в последнее время на международном уровне все чаще и активно обсуждаются проблемы проведения клинических исследований в МР [7].

На основании обобщенных данных литературы можно выделить следующие проблемы, возникающие при проведении РКИ в МР [4, 5, 7]:

- отбор пациентов,
- подбор группы контроля,
- использование плацебо,
- стандартизация изучаемого метода,
- процедура ослепления исследования.

1. Проблема отбора пациентов. В отличие от других видов лечения, реабилитация фокусируется на решении одной или нескольких конкретных проблем, возникших в процессе развития болезни. В связи с этим

при отборе пациентов для исследований в МР предлагается сосредоточиться на клинической проблеме, которая может объединять больных (например, гипотрофия мышц, контрактуры суставов), а не на нозологической принадлежности их заболевания. Каждый пациент имеет неповторимый спектр клинических, физических и психологических особенностей, которые могут оказывать влияние на проведение реабилитационных мероприятий, поэтому важно, чтобы критерии отбора были однозначными и логически связанными с предлагаемым методом реабилитации.

Убеждения в отношении разнообразных методов лечения нередко имеют культурные традиции [8, 9]. Поэтому при разработке РКИ в МР исследователи должны быть осведомлены о потенциальных предубеждениях пациентов, имеющих сильную веру в пользу какого-либо вмешательства.

2. Подбор группы контроля. В МР контрольная группа часто представлена больными, не получающими лечение либо получающими только медикаментозную терапию или альтернативный по отношению к изучаемому методу способ воздействия (например, лечение холодом и теплом). Группа активного лечения и группа сравнения должны быть сопоставимы по клиническим проявлениям болезни. При РЗ нестабильность клинических симптомов и степени функциональных нарушений часто усложняет проведение реабилитационных мероприятий и нередко становится причиной исключения больных из исследования. При хронических заболеваниях эффект от проведенного лечения может быть не столь заметен, как при острых состояниях. Поэтому важно, чтобы исследователь знал об этом и мог обнаружить даже незначительную разницу между группами.

3. Использование плацебо. МР является медицинской специальностью, в которой очень широко используется разнообразная аппаратура. Для оценки эффективности приборов применяют имитационные устройства — *sham devices* [10–12]. Принято, что идеальные имитационные устройства должны иметь не только такой же внешний дизайн, но и вызывать ощущения, подобные реальным устройствам. Однако возникает дилемма: не будут ли вмешательства, осуществляемые с помощью имитационного устройства, являться активными? Например, при имитации иглоукалывания должно возникать ощущение *ци* (распирание, болезненность, чувство удара током после введения иглы), но неясно, будет ли оно вызываться при стимуляции любой точки на теле или только точек акупунктуры [13, 14]. Кроме этого, существует проблема ослепления испытаний с имитационными устройствами вследствие того, что они должны вызывать определенные ощущения у пациента. Достаточно просто ослепление вызывается у легко внушаемых пациентов и пациентов с опытом работы данного устройства, и у этой же категории больных активное вмешательство может давать более выраженный эффект плацебо. Примером может служить широко используемый в МР метод ультразвуковой терапии, эффективность которого остается спорной из-за неубедительности и разноречивости полученных в ходе исследований данных [15]. Таким образом, качество проведения клинических испытаний с использованием имитационных устройств во многом зависит от надежности аппаратуры, используемой для этих целей.

Хорошо известно, что не все виды плацебо одинаковы [16]. Существуют доказательства того, что имитационные устройства и процедуры вызывают более сильный эффект плацебо по сравнению с плацебо-эффектом лекарственных препаратов [17, 18]. Сравнение эффекта имитационного устройства (подобное электропунктуре) и плацебо-таблеток показало, что обманное устройство уменьшает боль значительно больше, чем плацебо-таблетки [19]. Было сделано заключение, что сложные «ритуалы» могут производить более сильные эффекты, чем просто прием таблеток. Кроме того, прилагаемые пациентом усилия для участия в исследовании (например, для прохождения курса лазерной терапии) являются гораздо более мощным средством, чем лекарства. Лечение может быть настоящим или фиктивным, но пациент должен взять на себя обязательство, чтобы добраться до места его проведения. Для этого часто требуется помощь членов семьи или друзей, которые обеспечивают так называемую молчаливую социальную поддержку. В итоге эти факторы (которые рассматриваются как «неспецифические»), по всей вероятности, увеличивают эффект плацебо, тем самым искажая результаты исследования.

В МР есть ситуации, когда имитировать терапию достаточно сложно или невозможно, например занятия лечебной физкультурой (ЛФК), трудотерапия.

4. Стандартизация изучаемого метода. Хорошо известно, что методика проведения большинства реабилитационных мероприятий во многом зависит от навыков и умений специалиста (например, акупунктура, массаж и т. д.) [20]. В связи с этим проведение одного и того же вида лечения может осуществляться по-разному как для одного пациента, так и для группы в целом. Ярким примером может служить ЛФК. Существуют различные типы упражнений (растяжка, силовые, кардиоупражнения), которые могут применяться по отдельности или в сочетании. Каждый инструктор, «творчески» перерабатывая комплекс упражнений, может кардинально его видоизменить. Поэтому результаты исследований, проводимых разными специалистами, трудно, с одной стороны, контролировать, а с другой — правильно интерпретировать. Стандартизации методик препятствует многообразие параметров физиотерапевтических процедур и режимов воздействия физическими факторами, а также отсутствие понятия эффективной дозы лечения (частота, продолжительность и т. д.) и алгоритмов оценки эффективности реабилитационных мероприятий.

5. Процедура ослепления исследования. Как известно, проведение контролируемых исследований должно быть обеспечено адекватной процедурой ослепления. Однако многие реабилитационные мероприятия невозможно ослепить (например, трудотерапия) [21, 22]. Другой важный вопрос, связанный с адекватной маскировкой, — это субъективность оценки лечения пациентом, которая может усилить эффект плацебо или отрицательно сказаться на результатах активного вмешательства, в том числе с развитием эффекта ноцебо (средство, не обладающее реальным лечебным действием, но вызывающее отрицательную реакцию у пациента) [10, 13]. Успех многих реабилитационных программ зависит от взаимосвязи между пациентом и врачом [22]. Степень их взаимодействия может оказывать существенное влияние

на результаты исследования [23, 24]. Показано, что в исследованиях, где процедура ослепления была проведена неадекватно, эффективность лечения оказывалась выше на 40% и более.

Методологические соображения по проведению рандомизированных клинических исследований в медицинской реабилитации ревматических заболеваний

Комплексные реабилитационные программы лучше изучать отдельными компонентами, в связи с многообразием задач, стоящих перед МР ревматологических больных: купирование болевого синдрома, сохранение и увеличение объема движений в суставах, повышение силы и выносливости мышц, предупреждение возникновения деформаций, улучшение качества жизни пациентов.

Планирование рандомизированных клинических исследований с использованием методов лечебной физкультуры. Одним из основных методов реабилитации в ревматологии является ЛФК. Осуществить имитацию при изучении ЛФК достаточно сложно. Однако при более глубоком понимании биомеханики упражнений можно использовать подход стандартного «обмана» ЛФК, т. е. когда разрабатывается комплекс, состоящий из различных типов упражнений, которые имитируют лечебное воздействие на мышечную ткань, при этом не достигая желаемого результата.

Аппаратные методы физиотерапии. Основными физиотерапевтическими методами реабилитации при РЗ являются криотерапия, ультразвуковая терапия, лазеротерапия и различные виды электростимуляции. Такие методы, как криотерапия и электростимуляция, очень тяжело ослепить без наличия имитационных устройств. В связи с этим необходимо налаживание сотрудничества с разработчиками физиотерапевтической аппаратуры с целью создания надежных имитационных устройств.

Акупунктура. При проведении клинических исследований с использованием акупунктуры при РЗ необходимо учитывать следующие специфические факторы: локальность воздействия и отсутствие общепринятых стандартов проведения данного метода лечения. Поэтому в протоколе исследования должна быть зафиксирована информация обо всех используемых точках акупунктуры, в том числе и фиктивных (плацебо), их точном местоположении, методах воздействия (инвазивный или неинвазивный), применении имитационных устройств или реальных игл для акупунктуры.

Вмешательства с использованием инъекций (фармакопунктура, мезотерапия, пролотерапия и др.). При изучении вмешательств с использованием инъекций необходимо исключать терапевтический эффект лекарственного препарата путем использования в качестве плацебо физиологического раствора и «сухой» иглы.

Таким образом, в настоящее время назрела острая необходимость в разработке методологии проведения клинических исследований по МР ревматологических больных, которая позволит обеспечить ее стандартизацию. Внедрение единой методологии исследований, основанных на принципах доказательной медицины, облегчит принятие врачебных решений и будет способствовать внедрению эффективных медицинских технологий в клиническую практику.

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. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137–62. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013
2. Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Cur Opin Rheumatol*. 2001;23(3):259–64. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834540fb
3. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896–904. doi:10.1136/ard.2011.151027
4. Villamar MF, Contreras VS, Kuntz RE, Fregni F. The reporting of blinding in physical medicine and rehabilitation randomized controlled trials: a systematic review. *J Rehabil Med*. 2013;45(1):6–13. doi: 10.2340/16501977-1071
5. Mayo NE, Goldberg MS. When is a case-control study not a case-control study? *J Rehabil Med*. 2009;41(4):209–16. doi: 10.2340/16501977-0343
6. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:869. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj
7. Fregni F, Imamura M, Chien HF, et al. Challenges and recommendations for placebo controls in randomized trials in physical and rehabilitation medicine: a report of the international placebo symposium working group. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89:160–172. doi: 10.1097/PHM.0b013e328181bc0bbd
8. Witt CM, Aichin M, Cherkin D, et al. Effectiveness guidance document (EGD) for Chinese medicine trials: a consensus document. *Trials*. 2014 May 13;15:169. doi: 10.1186/1745-6215-15-169
9. MacPherson H, White A, Cummings M, et al. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: The STRICTA recommendations. *STAndards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture*. *Acupunct Med*. 2002;20(1):22–5. doi: 10.1136/aim.20.1.22
10. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006;122:197–209. doi: 10.1016/j.pain.2006.02.023
11. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006;332: 391–7. doi: 10.1136/bmj.38726.603310.55
12. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:845–50. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.003
13. Gerdesmeyer L, Frey C, Vester J, et al. Radial extracorporeal shock wave therapy is safe and effective in the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis: results of a confirmatory randomized placebo-controlled multicenter study. *Am J Sports Med*. 2008;36:2100–09. doi: 10.1177/0363546508324176

14. Witt CM, Aickin M, Baca T, et al. Effectiveness guidance document (EGD) for acupuncture research — a consensus document for conducting trials. *Trials*. 2014;15:169. doi: 10.1186/1745-6215-15-169
15. Brosseau L, Casimiro L, Robinson V, et al. Therapeutic ultrasound for treating patellofemoral pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003375. doi: 10.1002/14651858.cd003375
16. Vickers AJ, de Craen AJ. Why use placebos in clinical trials? A narrative review of the methodological literature. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:157–61. doi: 10.1016/S0895-4356(99)00139-0
17. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, et al. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2000;53:786–92. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00206-7
18. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med*. 2002;136:817–25. doi: 10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00011
19. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:311–7. doi: 10.1001/arch-psyc.57.4.311
20. Langevin HM, Wayne PM, MacPherson H, et al. Paradoxes in acupuncture research: strategies for moving forward. *Evidence-Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:Article ID 180805, 11 p. doi: 10.1155/2011/180805
21. Spadaro A, De Luca T, Massimiani MP, et al. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Joint Bone Spine*. 2008;75(1):29–33. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.07.006
22. Berezne A, Seror R, Morell-Dubois S, et al. Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):277–85. doi: 10.1002/acr.20342
23. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, et al. A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. *J Rehabil Med*. 2008;40: 582–8. doi: 10.2340/16501977-0216
24. Дубинина ТВ, Подряднова МВ, Красненко СО, Эрдес ШФ. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):187–91 [Dubinina TV, Podryadnova MV, Krasnenko SO, Erdes ShF. Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: recommendations and reality. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):187–91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-187-191

**Ответы на вопросы к лекции
Т.А. Лисицыной, Д.Ю. Вельтищева
«Психические
расстройства у больных
ревматическими заболеваниями:
диагностика и лечение» (с. 521):**

- 1 – Б
- 2 – Б, В
- 3 – А, Б, Г
- 4 – Е
- 5 – Б, В
- 6 – Г
- 7 – А, Б, В
- 8 – В, Д
- 9 – Б, Д

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога (семейные наблюдения)

Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н., Смирнов А.В.

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

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

Контакты: Рушана Ульфатовна Шаяхметова;
rushickrevmo@gmail.com

Contact:
Rushana Shyakhmetova;
rushickrevmo@gmail.com

Поступила 25.03.15

В статье описывается больная, у которой имело место сочетание признаков ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (ХРМО). Последний диагностирован также у матери и родного брата пациентки. Есть основания предполагать, что ХРМО и ЮИА у части больных могут быть клиническим отражением тождественной патологии, оказываясь «перекрестными синдромами» единого аутовоспалительного заболевания. В случаях атипичного течения ЮИА без признаков аутоиммунных нарушений при дифференциальной диагностике следует иметь в виду ХРМО.
Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит.

Для ссылки: Шаяхметова РУ, Сигидин ЯА, Кузьмина НН, Смирнов АВ. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога (семейные наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):568–72.

**CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS
IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST: FAMILIAL CASES**
Shayakhmetova R.U., Sigidin Ya.A., Kuzmina N.N., Smirnov A.V.

The paper describes a female patient who had a concurrence of the signs of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). The latter was also diagnosed in her mother and brother. There is reason to suggest that CRMO and JIA may be a clinical reflection of identical pathology turning out to be the overlap syndromes of a single autoinflammatory disease. When making a differential diagnosis if there are cases of atypical JIA without signs of autoimmune diseases, CRMO is well to bear in mind.

Key words: autoinflammatory diseases; chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

For reference: Shayakhmetova RU, Sigidin YaA, Kuzmina NN, Smirnov AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the practice of a rheumatologist: Familial cases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):568–72.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-568-572>

В последние годы в ревматологии все больше внимания уделяется проблеме аутовоспалительных заболеваний (АВЗ). Они представляют собой гетерогенную группу редких генетически детерминированных патологических состояний, характеризующихся периодами острого воспаления различных структур организма и проявляющихся лихорадкой и клинической симптоматикой, очень часто имитирующей ревматические болезни. Признаки аутоиммунных или инфекционных заболеваний при этом отсутствуют.

Как правило, АВЗ дебютируют в детском возрасте, однако они встречаются и у взрослых. Исходом данных заболеваний может быть полное излечение, но в части случаев они приобретают длительное хроническое течение.

Одним из перспективных направлений изучения АВЗ стало выделение аутовоспалительных заболеваний костей. Это практически неизвестная ранее группа болезней, проявляющаяся внешне неспровоцированным развитием асептического воспалительного процесса в кости. Наибольшее значе-

ние среди указанных болезней имеет хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО). К другим аутовоспалительным заболеваниям костей относятся синдром SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остит), синдром Маджида (Majeed), дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (ИЛ1), семейная кистозная болезнь [1].

Данная статья посвящена ХРМО как наиболее часто встречающемуся среди них.

В 1972 г. А. Gideon и соавт. первыми описали это заболевание, назвав его «подострый, или хронический, симметричный остеомиелит» [2]. За последние 40 лет термин претерпел изменения, и в настоящее время употребляется определение ХРМО, введенное Р. Probst и соавт. в 1978 г. [3]. Болезнь была охарактеризована как «хроническая воспалительная дисфункция костной системы с множественными очагами поражения костей и частыми рецидивами». С течением времени выяснилось, что не у всех пациентов имеются многоочаговое поражение и рецидивы, и по характеру течения ХРМО в действительности включает три подгруппы: про-

цесс, купирующийся в течение 6 мес; типичное многоочаговое поражение костей с частыми рецидивами; персистирующее течение [4–6].

По современным представлениям, ХРМО — синдром неизвестной этиологии, характеризующийся множественными рецидивирующими очагами костной деструкции, при котором из участков пораженных костей невозможно выделить инфекционный агент [7]. При гистологическом исследовании выявляются неспецифические признаки остеомиелита, при этом клеточная инфильтрация зависит от стадии заболевания. На раннем этапе (первые 6 мес) преобладают нейтрофилы, что типично для аутовоспалительных заболеваний. На следующей стадии выявляются моноциты, макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки. Остеолиз и последующие склероз и/или фиброз определяются на поздних стадиях заболевания (через несколько лет от начала заболевания) [8].

ХРМО — заболевание преимущественно детского и подросткового возраста, девочки болеют чаще (соотношение 2:1). Средний возраст начала болезни 10 лет (от 2 до 17 по данным различных источников) [1, 7, 9, 10]. Наибольшее число случаев заболевания описано в Европе (в частности, в Скандинавии), Австралии и Северной Америке [1].

ХРМО является «диагнозом исключения». Дифференциальная диагностика проводится с инфекционным остеомиелитом, злокачественными (саркома костной ткани, метастазы, лейкоemia, лимфомы) и доброкачественными (остеоид-остеома, кисты костей, фиброз) новообразованиями, остеонекрозом и др.

Боль (часто с припухлостью в месте поражения кости) является характерным симптомом. Поражение кости в 75% случаев локализуется в метафизах [11]. Наиболее часто оно многоочаговое и симметричное, но может ограничиваться и одним очагом.

Чаще всего поражаются ключица (37% случаев) и грудина (16%), далее следуют бедренная, большеберцовая кости, таз, пяточная кость, лодыжка, позвоночник. Самой типичной локализацией болезни во всех возрастных группах является средняя треть ключицы [12].

Следует иметь в виду, что ХРМО — это системное заболевание [5]. В 80% случаев отмечаются суставные проявления. Наиболее часто в процесс вовлекаются голеностопный (33%) и коленный (9%) суставы [7, 13]. Пациенты нередко имеют сопутствующие хронические воспалительные заболевания кишечника — в частности, болезнь Крона, язвенный колит, глютеновую болезнь [14]. Поражение кожи может проявиться в виде ладонно-подошвенного пустулеза, псориаза или гангренозной пиодермии. У больных с редким синдромом Маджида ХРМО закономерно сочетается с перечисленными выше кожными симптомами [15]. В одном исследовании было установлено, что у 20–50% пациентов развивается другое хроническое воспалительное заболевание [4, 13], свидетельствуя тем самым о неспецифическом повышении провоспалительного потенциала в организме больного ХРМО.

Маркеры воспаления (СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ, лейкоцитоз и тромбоцитоз) обычно в норме или умеренно повышены [1]. На данный момент не известен ни один специфический биомаркер для постановки диагноза и/или оценки активности заболевания. Очень важно, что никаких аутоиммунных нарушений (в частности, аутоантител) при ХРМО не обнаружено.

Для диагностики костных поражений используют рентгенографию, компьютерную томографию (КТ), сцинтиграфию костей, магнитно-резонансную томографию (МРТ). Типичным является обнаружение при рентгенографии двух и более очагов остеолита с окружающим их склерозом и гиперостозом в области метафизов [12]. С целью выявления бессимптомных повреждений без использования рентгеновского облучения целесообразна МРТ всего тела.

Прогноз неоднозначный. Имеется тенденция к спонтанному выздоровлению после достижения пубертатного возраста, однако при отсутствии адекватного лечения сообщалось о возможности перехода ХРМО в синдром SAPHO и спондилоартропатии [8, 16]. У ряда больных наблюдаются функциональные и косметические дефекты, вызванные гиперостозом; встречаются также патологические переломы.

Этиология и патогенез заболевания во многих отношениях остаются недостаточно изученными. Выделить какой-либо инфекционный агент не удается. Применение антибактериальной терапии не оказывает достоверного эффекта на симптомы болезни. Сообщалось о положительном эффекте азитромицина у небольшой группы пациентов, что скорее вызвано не антимикробным, а противовоспалительным действием препарата [17].

Считается, что хроническое воспаление при ХРМО является результатом патологической активации врожденного иммунитета, которая характерна для всех аутовоспалительных заболеваний. Эта активация проявляется в избыточном синтезе провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ1, и тем самым в создании условий для развития воспаления. Так, в сыворотке больных с установленным диагнозом ХРМО и не получавших терапию уровень ИЛ1 и фактора некроза опухоли α (ФНО α) оказался повышен, а уровень противовоспалительного цитокина ИЛ10 снижен. Моноциты больных ХРМО теряют способность вырабатывать ИЛ10 в покое и после стимуляции липополисахаридом. О важной роли ИЛ1 в патогенезе основного большинства аутовоспалительных болезней свидетельствует яркий терапевтический эффект ингибиторов данного цитокина при этих заболеваниях [18, 19].

Может считаться доказанным, что в основе перечисленных иммунных нарушений лежат мутации конкретных генов. На экспериментальной модели асептического остеомиелита у мышей установлена мутация гена *pstpip2* [20]. У человека мутации *PSTPIP2* не обнаружено, но этот ген находится в том геномном интервале, который ассоциируется со спорадическим ХРМО. При синдроме Маджида, включающем ХРМО, обнаруживается специфическая мутация гена *LPIN2*.

Не менее важны описания семейных случаев заболевания [21, 22].

Остается неясным, почему при аутовоспалительных заболеваниях могут поражаться разные органы и ткани. Наиболее вероятно, что локализацию воспаления определяют местные условия (особенности метаболизма, интенсивность микроциркуляции и др.).

Для лечения ХРМО наиболее широко применяются глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты [23], способные вызвать у большинства больных определенное клиническое улучшение. Имеются сообщения о выраженном терапевтическом эффекте бисфосфонатов [24].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка С., 19 лет, обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2014 г. с жалобами на выраженные боли и припухлость в ключицах (больше в медиальных отделах), сильные боли в грудине и позвоночнике, умеренные — в мелких суставах кистей, плечевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. Болевой синдром усиливался при физической нагрузке. Отмечались общая слабость, скованность в течение всего дня, периодически субфебрильная температура до 37,3 °С.

Заболевание началось в 15-летнем возрасте (2010) с появления боли в коленных суставах и их припухлости, затем присоединились боли в плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных и голеностопных суставах, мелких суставах кистей, гипертермия кожи над болезненными суставами. С 2011 г. страдает рецидивирующим афтозным стоматитом. Возникающие афты болезненные, множественные, средних размеров, часто сопровождаются повышением температуры до субфебрильных цифр. Лечение местное, афты проходят в течение недели. С 2013 г. ведущими жалобами являются сильные боли в обеих ключицах, грудино-ключичных сочленениях и плечевых суставах. С февраля этого года амбулаторно наблюдалась в детском отделении НИИР, где проводился широкий диагностический поиск. Рассматривался большой спектр ревматических, инфекционных и онкогематологических заболеваний и аутовоспалительных синдромов. Неоднократно осмотрена коллегиально, наиболее вероятным считался диагноз ХРМО.

В сентябре—ноябре 2013 г. обследовалась в МОНИКИ. Поставлен диагноз: синдром раздраженного кишечника со спастическим компонентом. Постинфекционный колит (после перенесенного иерсиниоза). Проводилась колоноскопия — без патологии. Данных, свидетельствующих о болезни Крона и язвенном колите, нет. Сцинтиграфия костей скелета: без отклонений от нормы. МРТ позвоночника: достоверных данных, свидетельствующих о наличии патологических изменений шейного и грудного отделов позвоночника, не получено. Картина начальных дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела (остеохондроз). При МРТ головного мозга обнаружена киста шишковидной железы.

Повторно обследовалась в МОНИКИ в феврале 2014 г.; проконсультирована гематологом, генетиком, травматологом-ортопедом. Диагноз: врожденная дисплазия соединительной ткани. Дисплазия стернального края левой ключицы. Начальные признаки остеохондроза позвоночника. Данных, свидетельствующих о заболевании крови, нет. В этом же году в марте обследовалась в ЦИТО, консультирована профессором А.А. Очкурено. Поставлен диагноз: ХРМО с поражением левой ключицы, грудины, крестцово-подвздошных сочленений, нижней трети правой бедренной кости и наружной лодыжки справа.

Проводилось целенаправленное динамическое изучение рентгенограмм грудино-ключичных сочленений. При исследовании в МОНИКИ в июле 2014 г. определяется ячеистое вздутие стернального края левой ключицы, структура костной ткани на этом уровне повышенной прозрачности, кортикальный слой не нарушен. По сравнению с февралем 2014 г. — без рентгенологической динамики. Признаков воспаления не выявлено. При КТ-исследовании отмечены признаки мелкой дегенеративной кисты грудинного конца левой ключицы (начальные признаки артроза левого грудино-ключичного сочленения).

Системного лечения не получала, периодически принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с умеренным эффектом.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Росла и развивалась нормально. В детском возрасте часто болела ОРЗ и ангиной (2 раза в год); краснуха в 2 года. Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, синдром раздраженного кишечника. Травмы: перелом в области локтевого сустава слева в 2007 г. Аллергии на какие-либо вещества и продукты не отмечено. Семейный анамнез: у матери в детском возрасте установлен диагноз ХРМО, по поводу которого ей была удалена воспаленная ключица; бабушка — неуточненное заболевание суставов; бабушка — саркоидоз легкого. У 12-летнего младшего брата в 2014 г. появились боли в периферических суставах, а в январе 2015 г. — припухлость и болезненность ключицы. В марте 2015 г. в ЦИТО у него диагностирован ХРМО с типичными рентгенологическими изменениями медиального отдела ключицы.

При осмотре пациентки: рост 160 см, масса тела 64 кг, телосложение нормостеническое, кожные покровы и слизистые оболочки нормального цвета, чистые, достаточной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Гипотрофии мышц нет. Деформация грудино-ключичных сочленений (больше слева), болезненность этих сочленений, грудины, пястно-фаланговых, тазобедренных, голеностопных, плечевых и лучезапястных суставов.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Анализ крови: Hb 135 г/л, эр. $4,76 \cdot 10^{12}/л$; лейкоц. $6,7 \cdot 10^9/л$, нейтр.: п. 2%, с. 56%; э. 2%, лимф. 35%, мон. 5%, тр. $225 \cdot 10^9/л$, СОЭ по Вестергергену 16 мм/ч.

Биохимическое исследование крови без отклонения от нормы: глюкоза 4,56 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 31,7 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 27,8 Ед/л, креатинин 60,2 мкмоль/л, мочевина 4,35 ммоль/л, мочевая кислота 299,9 мкмоль/л, общий белок 75,0 г/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 95,9 Ед/л, альбумин 56,2, α 1-глобулины 3,5%, α 2-глобулины 7,1%, β -глобулины 13,5%, γ -глобулины 19,7%. Общий анализ мочи без патологии.

Иммунологический анализ крови нормальный: СРБ 1,5 мг/л, IgG 18,7, IgA 2,1, IgM 2,3, ревматический фактор (РФ) 9,5 Ед/л, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) 0,1 Ед/мл, анти-Ro/SS-A 0,1 Ед/мл, анти-La/SS-B 0,1 Ед/мл. HLA-B27 не обнаружен.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) плечевых суставов — мелкая эрозия суставной поверхности ключицы грудино-ключичного сустава справа, слева — заострение суставной поверхности ключицы.

УЗИ коленных суставов: формирующееся заострение мыщелков большеберцовых костей. Небольшие дегенеративные изменения тела медиального мениска. Небольшой отек и утолщение гусиной сумки. В левом коленном суставе — признаки теносиновита полуперепончатой мышцы (небольшая). В левом коленном суставе киста Бейкера (полусформированная).

Денситометрия поясничного отдела позвоночника: минеральная плотность кости — в пределах возрастной нормы.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудино-ключичных сочленений: картина эрозивного артрита грудино-ключичных сочленений, больше слева, начальные признаки формирования артроза. МРТ крестцово-подвздошных суставов: признаки активного симфизита.

Консультирована офтальмологом и стоматологом: в настоящее время патологических изменений нет.

Лечение: парацетамол по 500 мг 3 раза в сутки, метилпреднизолон 250 мг в сочетании с 5000 ЕД гепарина (3 внутривенных введения), ибупрофен 400 мг 2 раза в сутки, урсодез 250 мг на ночь (в связи с периодическим небольшим увеличением уровней трансаминаз при приеме НПВП в прошлом).

При проведении пульс-терапии метилпреднизолоном пациентка улучшения состояния не отмечала. В то же время на фоне приема противовоспалительной терапии (парацетамол, ибупрофен) — выраженная положительная динамика: купировалась припухлость ключиц, уменьшился болевой синдром.

При выписке рекомендовано:

- прием НПВП (ибупрофен по 400 мг 2 раза в сутки, совместно с урсодезом либо урсосаном 250 мг на ночь);
- контроль биохимических анализов (АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ). При повышении уровней АЛТ, АСТ в 2 раза и более — временная отмена НПВП. После нормализации лабораторных показателей — возобновление приема препарата;
- плаквенил 0,2 г в день длительно;
- препараты группы бисфосфонатов (фосамакс 70 мг/нед) в сочетании с препаратами кальция (1000 мг/сут) и витамином D₃ (600 Ед/сут).

Обсуждение

Диагностика основного заболевания у данной пациентки представляется весьма сложной. Дебют болезни с начавшегося в детском возрасте полиартрита с отчетливым болевым синдромом и длительной скованностью, остаточные явления в виде полуспавшейся кисты Бейкера, наличие хронического эрозивного артрита, симфизит, отсутствие признаков остеомиелита по данным рентгенографии, КТ и МРТ, серонегативность по РФ и АЦЦП обосновывают диагноз ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). В то же время следует иметь в виду, что в 2013 г. больной на основании такого же современного инструментального обследования в ЦИТО был поставлен диагноз ХРМО, а это заболевание, как уже указывалось, может подвергаться полному обратному развитию без каких-либо остаточных явлений. Начальные признаки артроза коленных и грудино-ключичных суставов у 19-летней девушки могут быть следствием излеченного ХРМО. У матери пациентки в детстве также был диагностирован ХРМО, по поводу которого ее даже оперировали и при-

знаки которого в настоящее время не определяются. Чрезвычайно важно, что этот же диагноз установлен и у 12-летнего брата больной. Выраженное поражение ключиц, являющееся наиболее характерным симптомом ХРМО, отмечалось у каждого из них. Среди болезней у кровных родственников фигурируют хронические воспалительные заболевания — неутонченный полиартрит и саркоидоз. Последний представляет собой образец хронического гранулематозного воспалительного процесса, в патогенезе которого определенное значение также придается аутовоспалению [18].

Обобщая эти данные, приходится признать, что у нашей пациентки имела место комбинация признаков ЮИА и ХРМО, в связи с чем возникает вопрос об их не только клинической, но и патогенетической близости, а следовательно, о возможности сочетанных форм этих заболеваний. За последние годы появились достаточно убедительные свидетельства аутовоспалительной природы системного ЮИА с преобладанием в его патогенезе нарушений врожденной иммунной системы [25]. Анализ заболевания нашей пациентки позволяет с достаточным основанием предположить, что по крайней мере у части больных несистемным ЮИА в основе болезни также лежат аутовоспалительные механизмы. Дополнительным аргументом в пользу этого предположения является отсутствие у больной каких-либо иммунологических отклонений от нормы. Нужно отметить и наличие рецидивирующего афтозного стоматита, типичного для синдрома Бехчета, в механизмах развития которого также допускается участие аутовоспалительных реакций. Кроме того, афтозный стоматит является характерным симптомом еще одного известного аутовоспалительного синдрома — PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) [26].

Таким образом, ХРМО и ЮИА у части больных могут оказываться клиническим отражением тождественной патологии, являясь тем самым «перекрестными синдромами» единого аутовоспалительного заболевания. Поэтому при атипичном течении ЮИА без признаков аутоиммунных нарушений при дифференциальной диагностике следует иметь в виду и ХРМО.

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. Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013;39:735–49. doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.002
2. Giedion A, Holthuisen W, Masel LF, et al. Subacute and chronic «symmetrical» osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)*. 1972;15:329–42.
3. Probst FP, Bjorksten B, Gustavson KH. Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)*. 1978;21:115–25.
4. Jansson A, Renner ED, Ramer J, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:154–60. doi: 10.1093/rheumatology/kel190
5. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:279–85. doi: 10.1136/ard.2004.023838
6. Gikas PD, Islam L, Aston W, et al. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal

- for protocol-based management of patients with this diagnosis. *J Orthop Sci.* 2009;14:505–16. doi: 10.1007/s00776-009-1381-4
7. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и симптомы у детей: Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 70–6 [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i simptomy u detei: Uchebno-metodicheskoe posobie* [Autoinflammatory diseases and symptoms in children: Teaching manual]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 70–6].
8. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:47–9. doi: 10.1186/1546-0096-11-47
9. Hedrich CM, Hahn G, Girschick HJ, Morbach H. A clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(9):845–54. doi: 10.1586/1744666X.2013.824670
10. Khan MA, Osborne NJ, Anaspure R, et al. Clavicular swelling - classic presentation of chronic non-bacterial osteomyelitis. *Arch Dis Child.* 2012;98:238. doi: 10.1136/archdischild-2012-303187
11. Mandell GA, Contreras SJ, Conard K, et al. Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Nucl Med.* 1998;39:1778–83.
12. Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics.* 2009;29:1159–77. doi: 10.1148/rg.294085244
13. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics.* 2012;130:1190–7. doi: 10.1542/peds.2011-3788
14. Morbach H, Dick A, Beck C, et al. Association of chronic non-bacterial osteomyelitis with Crohn's disease but not with CARD15 gene variants. *Rheumatol Int.* 2010;30:617–21. doi: 10.1007/s00296-009-1029-x
15. De Sanctis S, Nozzi M, Del Torto M, et al. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Ital J Pediatr.* 2010;36:57. doi: 10.1186/1824-7288-36-57
16. Vittecoq O, Said LA, Michot C, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum.* 2000;43:109–19. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<109::AID-ANR14>3.0.CO;2-3
17. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report. *Z Rheumatol.* 2000;59:352–3. doi: 10.1007/s003930070059
18. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:135–47. doi: 10.1038/nrrheum.2013.174
19. Hofmann SR, Schwarz T, Moller JC, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol.* 2011;141:317–27. doi: 10.1016/j.jclim.2011.08.012
20. Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, et al. A missense mutation in *pstpip2* is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone.* 2006;38:41–7. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.009
21. Majeed H, Kalaawi M, Mohanty D, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. *J Pediatr.* 1989;115:730–4. doi: 10.1016/S0022-3476(89)80650-X
22. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr.* 2001;160:705–10. doi: 10.1007/s004310100799
23. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol.* 2008;28:73–83. doi: 10.1007/s10875-008-9178-3
24. Miettunen PM, Wei X, Kaura D, et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:2. doi: 10.1186/1546-0096-7-2
25. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: New developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:655–64. doi: 10.1016/j.berh.2009.08.003
26. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:319–23. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00634.x