

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2016 (54) 1

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:

Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.
«Диагностика воспалительных изменений осевого скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии».

МР-томограмма КПС того же больного в полукорональной проекции (режим SE T1). Двусторонний активный сакроилиит. Зоны активного воспаления в данном МР-режиме имеют низкоинтенсивный МР-сигнал

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://rsip.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2016;54(1):1–117
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «Логан»
Тираж — 3000 экз.
Подписной индекс в агентстве «Роспечать»
36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

- Острая ревматическая лихорадка в XXI веке — проблема, которую забывать нельзя. 5
Кузьмина Н.Н., Белов Б.С., Медынцева Л.Г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Сравнение диагностической информативности определения мРНК некоторых гомеостатических
и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом. 10
Маслянский А.Л., Жебрун Д.А., Титов А.Г., Патрухин А.П., Костарева А.А., Гольцева И.С., Тотолян Арег А.
- Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины 16
Алексеева Л.И., Алексеев В.В., Баринев А.Н., Сингх Г.
- Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров
риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител 21
*Гусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е., Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В.,
Федоренко Е.В., Аронова Е.С., Самаркина Е.Ю., Трофимов Д.Ю., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.*
- Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности
белimumаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике 31
Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Решетняк Т.М., Лопатина Н.Е., Глухова С.И., Насонов Е.Л.
- Роль матриксной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии
раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА) 38
Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.
- Остеопороз: оценка риска возникновения повторных малотравматичных переломов у женщин в постменопаузе 44
Добровольская О.В., Торопцова Н.В.
- Генетические полиморфизмы фарнезил-дифосфат синтазы (FDPS) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (GGSP1)
и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. 49
Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Демин Н.В., Торопцова Н.В.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Диагностика воспалительных изменений осевого скелета при анкилозирующем спондилите
по данным магнитно-резонансной томографии 53
Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека 60
Насонов Е.Л., Елисеев М.С.

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита (обзор литературы) 78
Волков М.Ю.

ОБЗОРЫ

- Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение 86
Ананьева Л.П., Александрова Е.Н.
- Оппортунистические микроорганизмы при ревматических заболеваниях 100
Гульнева М.Ю., Носков С.М., Малафеева Э.В.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Рецидив АНЦА-ассоциированного васкулита после аллотрансплантации почки 105
Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Столяревич Е.С.

ИНФОРМАЦИЯ

- Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России
по специальности «Ревматология» №15 от 24 октября 2015 г. 108
- Список мероприятий по ревматологии на 2016 г. 113

- УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЗА 2015 г. 114

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Acute rheumatic fever in the 21st century: The problem that cannot be forgotten 5
Kuzmina N.N., Belov B.S., Medyntseva L.G.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Comparison of the diagnostic informative value of determination of mRNA of some homeostatic and proinflammatory cytokines in the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis 10
Maslyansky A.L., Zhebrun D.A., Titov A.G., Patrukhin A.P., Kostareva A.A., Goltseva I.S., Totolyan Areg A.
- Novel approaches to treating nonspecific low back pain 16
Alekseeva L.I., Alekseev V.V., Barinov A.N., Singh G.
- Investigation of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies 21
Guseva I.A., Demidova N.V., Soroka N.E., Luchikhina E.L., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Lukina G.V., Fedorenko E.V., Aronova E.S., Samarkina E.Yu., Trofimov D.Yu., Karateev D.E., Nasonov E.L.
- Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice 31
Aseeva E.A., Soloviev S.K., Mesnyankina A.A., Reshetnyak T.M., Lopatina N.E., Glukhova S.I., Nasonov E.L.
- Role of matrix metalloproteinase 3 in predicting the efficiency of therapy for early rheumatoid arthritis: The REMARCA trial 38
Avdeeva A.S., Aleksandrova E.N., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Cherkasova M.V., Nasonov E.L.
- Osteoporosis: Assessment of a risk for recurrent low-trauma fractures in postmenopausal women. 44
Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V.
- Farnesyl diphosphate synthase (FDRS) and geranylgeranyl diphosphate synthase (GGSP1) gene polymorphisms and efficiency of therapy with bisphosphonates in Russian women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study 49
Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Yu., Demin N.V., Toroptsova N.V.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Magnetic resonance imaging diagnosis of inflammatory changes of the axial skeleton in ankylosing spondylitis 53
Smirnov A.V., Erdes Sh.F.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21st CENTURY

- Role of interleukin 1 in the development of human diseases 60
Nasonov E.L., Eliseev M.S.

YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Role of Toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: A review of literature 78
Volkov M.Yu.

REVIEWS

- Autoantibodies in systemic sclerosis: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. 86
Ananyeva L.P., Aleksandrova E.N.
- Opportunistic microorganisms in rheumatic diseases. 100
Gulneva M.Yu., Noskov S.M., Malafeeva E.V.

CLINICAL OBSERVATION

- Recurrent ANCA-associated vasculitis after kidney allotransplantation 105
Frolova N.F., Artyukhina L.Yu., Stolyarevich E.S.

INFORMATION

- Minutes of the Meeting of the Special-Purpose Committee of the Expert Council of Rheumatology, Ministry of Health of the Russian Federation No. 15 dated October 24, 2015. 108
- List of measures in rheumatology in 2016 113

INDEX OF PAPERS PUBLISHED IN 2015 114

Острая ревматическая лихорадка в XXI веке – проблема, которую забывать нельзя

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

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

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 30.12.15

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в борьбе с острой ревматической лихорадкой (ОРЛ), проблема данного заболевания по-прежнему сохраняет свою актуальность и содержит ряд нерешенных вопросов. В статье приведены современные эпидемиологические данные по ОРЛ, проанализирован ряд положений недавно опубликованных (2015) рекомендаций Американской кардиологической ассоциации, посвященных пересмотру диагностических критериев Джонса. Освещены широко обсуждаемые в научных кругах клинические аспекты ОРЛ (кардит, хорея), понимание которых позволяет не только правильно прогнозировать течение болезни, но и формировать рациональную терапевтическую тактику, влияющую на ее исход. Представлены современные подходы к первичной и вторичной профилактике ОРЛ, подчеркнута необходимость создания новой противострептококковой вакцины.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка; диагностика; профилактика.

Для ссылки: Кузьмина НН, Белов БС, Медынцева ЛГ. Острая ревматическая лихорадка в XXI веке – проблема, которую забывать нельзя. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):5-9.

ACUTE RHEUMATIC FEVER IN THE 21st CENTURY: THE PROBLEM THAT CANNOT BE FORGOTTEN
Kuzmina N.N., Belov B.S., Medyntseva L.G.

Despite considerable advances in the control of acute rheumatic fever (ARF), the problem of this disease remains relevant and contains a number of unsolved issues as before. The paper displays an epidemiological update on ARF and analyzes a number of provisions of the recent (2015) American Heart Association guidelines on the revision of the Jones diagnostic criteria. The wide discussion in the academic circles concerns the clinical aspects of ARF (carditis, chorea), an understanding of which makes it possible to correctly predict the course of the disease, but also to form a rational therapy policy that affects its outcome. Current approaches to primary and secondary prevention of ARF are given; emphasis is placed on the necessity of designing a novel vaccine against Streptococcus.

Keywords: acute rheumatic fever; diagnosis; prevention.

For reference: Kuzmina NN, Belov BS, Medyntseva LG. Acute rheumatic fever in the 21st century: The problem that cannot be forgotten. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):5-9 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-5-9>

Предыдущая публикация, посвященная полувековому опыту изучения острой ревматической лихорадки (ОРЛ) в России, была представлена нами в журнале «Научно-практическая ревматология» в 2010 г. [1]. Время идет, прошло еще 5 лет, а интерес к ОРЛ не угасает, потому что, несмотря на значительные достижения в борьбе с этим заболеванием, оно напоминает о себе новыми вспышками, неожиданными изменениями статистических показателей, своеобразием клинических проявлений, которые ставят перед исследователями новые дифференциально-диагностические задачи, требуют иных мотиваций при выборе терапии и профилактики. Все это находит отражение в публикациях, в которых освещаются различные стороны этой непростой проблемы.

Разноречивая и интригующая информация приходит, с одной стороны, из Европы и Северной Америки, где имеет место низкий уровень заболеваемости ОРЛ, а с другой – из развивающихся стран Африки, Азии и Тихоокеанского бассейна, уровень заболеваемости в которых остается высоким. При этом многие сообщения из регионов содержат указания на различные характер течения ОРЛ и выраженность ее клинических проявлений.

В связи с этим принципиально важной следует считать опубликованную в мае 2015 г. работу группы экспертов Американской кардиологической ассоциации (АКА) [2], посвященную пересмотру диагностических критериев Джонса в эру доплер-эхокардиографии. В работе использованы принципы доказательной медицины. Многие положения следует считать ценными, затрагивающими принципиально важные аспекты, другие же, на наш взгляд, нуждаются в обсуждении.

Информация, представленная в указанных работах, и послужила поводом для подготовки настоящего сообщения.

Опираясь на свой уже 55-летний опыт работы с пациентами, страдающими ОРЛ, и учитывая также патоморфоз клинических проявлений болезни, представляем свое видение этой проблемы в условиях современной действительности, остановившись лишь на некоторых ее аспектах.

Что касается **эпидемиологии**, то наблюдаемая в последнее время благополучная ситуация с ОРЛ в развитых странах отнюдь не является поводом «почивать на лаврах». Достаточно вспомнить, как невнимательность к вопросам диагностики и терапии инфекций глотки, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), и ОРЛ

в США привело к тому, что в этой стране в середине 80-х годов прошлого века был зарегистрирован ряд эпидемических вспышек заболевания. При этом более чем в половине штатов заболеваемость ОРЛ возросла в 5–12 раз. С распадом СССР частота ОРЛ резко увеличилась в ряде бывших союзных республик, достигнув в Киргизии 233 случаев на 100 тыс. детей. В начале XXI в. тенденция к росту частоты ОРЛ отмечена в Италии и Восточном Средиземноморье.

В развивающихся странах частота ОРЛ по-прежнему остается высокой, преимущественно среди обездоленных слоев населения. Среди коренных жителей Австралии первичная заболеваемость ОРЛ достигает максимальных значений по сравнению с другими регионами мира — 508 случаев на 100 тыс. населения.

«Глобальное бремя» ОРЛ среди детей 5–14 лет насчитывает 336 тыс. новых случаев ежегодно. При экстраполяции на все возрастные категории данный показатель повышается до 471 тыс. в год. Ежегодный прирост числа больных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) во всем мире колеблется от 15,6 до 19,6 млн пациентов. Общественная ежегодная летальность от ХРБС составляет 1,5%, достигая максимума — 3,3% — в странах Азиатского региона [3].

По данным Госстатотчета, в Российской Федерации в 2013 г. первичная заболеваемость ОРЛ составила 1,9 случая на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет и 1,5 — на 100 тыс. всего населения. В то же время в Северо-Кавказском федеральном округе эти параметры были существенно выше — 12,7 и 7,0 соответственно. Распространенность ХРБС в 2013 г. составила в указанных возрастных категориях 13,5 и 123 на 100 тыс. населения соответственно. При этом максимальные значения данных показателей также зарегистрированы в Северо-Кавказском федеральном округе — 99,4 и 210 на 100 тыс. населения соответственно. Эти данные не могут не настораживать [4].

В рекомендациях АКА использует понятие категорий низкого и высокого риска. Первая предусматривает частоту ОРЛ ≤ 2 на 100 тыс. детей школьного возраста или частоту ХРБС ≤ 1 на 1000 лиц всех возрастных групп. Понимание причин значительных колебаний частоты ОРЛ и ХРБС внутри сообществ и между регионами является решающим фактором не только для борьбы с современными эпидемиями, но и, что более важно, для предупреждения будущих вспышек заболеваний в популяциях, которые в настоящий момент относятся к категории низкого риска. По всей вероятности, вариабельность в частоте ОРЛ и, как следствие, ХРБС может быть обусловлена меняющейся эпидемиологией вызванных БГСА инфекций глотки, в частности, преобладанием высоковирулентных («ревматогенных») А-стрептококковых штаммов. В то же время потенциал «ревматогенности» А-стрептококка отнюдь не имеет прямой связи с определенными М-серотипами, что и было продемонстрировано во время недавних вспышек ОРЛ в Африке и Океании.

Диагностика ОРЛ на протяжении многих лет базируется на критериях Киселя–Джонса, которые являются уникальным диагностическим инструментом, выдержавшим испытание временем. Приоритет в разработке критериев принадлежит крупнейшему отечественному педиатру А.А. Киселю (1939, 1940), который дал блестящее описание основных проявлений этого заболевания, назвав их абсолютным симптомокомплексом болезни. К ним относят-

ся полиартрит, поражение сердца, хорея, аннулярная эритема, ревматические узелки. Несколько позднее (1944) критерии для распознавания ОРЛ были сформулированы и опубликованы американским исследователем T.D. Jones. В дальнейшем они были неоднократно (1956, 1965, 1984, 1992) модифицированы АКА. Результаты исследований последних лет сподвигли экспертов АКА на очередной пересмотр данных критериев [2]. В качестве причин этого рассматривались по крайней мере три обстоятельства: эпидемиологическая ситуация с ОРЛ, клинический полиморфизм заболевания, а также активное и повсеместное внедрение в широкую клиническую практику эхокардиографии (ЭхоКГ).

В октябре 2015 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой во время ежегодной научной конференции был проведен круглый стол, в ходе которого ведущие специалисты-ревматологи Российской Федерации обсуждали значимость указанных критериев и возможность их применения на территории нашей страны. Подробные материалы круглого стола будут опубликованы в одном из ближайших номеров журнала. В рамках данной статьи хотелось бы акцентировать внимание читателя на следующем.

Признавая несомненную заслугу разработчиков — экспертов АКА, следует подчеркнуть, что данный вариант пересмотренных критериев Джонса является несомненным шагом вперед в отношении совершенствования диагностики ОРЛ. Авторами предложен принцип вариабельности применения критериев в популяциях с низким и высоким риском ОРЛ, обоснована целесообразность введения термина «субклинический кардит», представлены подробные эхокардиографические критерии ревматического вальвулита, охарактеризованы дефиниции повторных атак ОРЛ и «возможного» диагноза заболевания.

Вместе с тем при анализе АКА-критериев возникает как минимум два вопроса, однозначные ответы на которые не лежат на поверхности. Во-первых, существуют различные подходы к диагностике ОРЛ в зависимости от степени риска в популяции. С одной стороны, понятно стремление авторов к устранению гипердиагностики в популяциях с низкой частотой ОРЛ и гиподиагностики в популяциях высокого риска. С другой стороны, в странах, внутри которых имеются достаточные различия по частоте ОРЛ и ХРБС, например в Российской Федерации, применение вышеуказанного принципа представляется практически неосуществимым.

Во-вторых, смещение диагностических акцентов в сторону Эхо-КГ является вполне оправданным, в первую очередь при распознавании субклинического кардита, а также по причине слабого владения методикой аускультации сердца (в частности, среди молодых врачей). Однако при подобном подходе, особенно в случаях субклинического кардита как единственного большого критерия, безусловно, важны качественное выполнение ЭхоКГ и точная интерпретация полученных данных опытным специалистом. В противном случае частота диагностических ошибок может существенно возрасти, тем более что проведение четкого разграничения ОРЛ и ХРБС на основании только эхокардиографических критериев возможно далеко не всегда.

Здесь же хотелось бы заметить, что эхокардиографические признаки митральной и/или аортальной регургита-

ции уже фигурируют в отечественной классификации ОРЛ с 2003 г. в качестве малых диагностических критериев.

Таким образом, пересмотренные критерии Джонса имеют большое значение для регионов с высокой частотой ОРЛ. Однако их применение на территории России представляется нерациональным, в первую очередь, вследствие существенных межрегиональных различий по частоте ОРЛ и ХРБС.

Следует остановиться на широко обсуждаемых в научных кругах **клинических аспектах** ОРЛ, понимание которых позволяет не только правильно прогнозировать течение болезни, но и формировать рациональную терапевтическую тактику, влияющую на ее исход.

Общепризнано, что кардит является ведущим синдромом ОРЛ, который определяет тяжесть течения и исход заболевания. Основополагающим компонентом кардита считается вальвулит (преимущественно — митрального, реже — аортального клапана), клинически проявляющийся органическим сердечным шумом. Поражение сердца по типу изолированного миокардита при отсутствии вальвулита рассматривается как не характерное для ОРЛ. Подтверждением этому служат следующие данные.

- Отсутствует нарастание концентрации маркеров поражения миокарда: МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК), сердечных тропонинов I и T, а также миоглобина.
- Показатели систолической функции левого желудочка и сократительной способности миокарда при ЭхоКГ нормальные.
- При радионуклидном сканировании сердца с применением технеция и индия не выявлено данных, свидетельствующих о поражении миокарда.
- При эндомикардиальной биопсии наличие миокардита не верифицировано.
- Нормализация размеров сердца и обратное развитие признаков застойной сердечной недостаточности у больных, безуспешно получающих агрессивную противовоспалительную терапию, происходит только после протезирования митрального или аортального клапана.
- Патоморфологические изменения при ревматическом кардите локализуются преимущественно в субэпикардиальной, субэндокардиальной областях, а также в периваскулярном интерстиции, практически не затрагивая кардиомиоциты.
- Узлы Ашоффа—Талалаева — иммунопатологический маркер ревматического поражения — содержат лимфоциты, макрофаги и гигантские клетки; при этом в узлах отсутствуют клетки и дериваты миокардиального генеза (актин, миозин, десмин).

Исходя из вышеизложенного, полагают, что развитие застойной сердечной недостаточности при ОРЛ обусловлено острой перегрузкой объемом, возникающей вследствие митральной и/или аортальной регургитации, но не миокардитом как таковым [5].

В связи с этим особого внимания заслуживают появившиеся в литературе последних лет описания случаев так называемого неревматического постстрептококкового миокардита, к основным признакам которого относят:

- молодой возраст больных,
- предшествующую БГСА/БГСС-инфекцию глотки,
- короткий латентный период (3–5 дней),

- интенсивные кардиалгии (в связи с которыми таких больных нередко госпитализируют в блок интенсивной терапии с предположительным диагнозом инфаркта миокарда),
- повышение уровней тропонина I, МВ-фракции КФК, антистрептолизина-О (АСЛ-О),
- подъем сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ),
- отсутствие признаков клапанной патологии при ЭхоКГ,
- результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием, которое позволяет обнаружить воспалительные изменения миокарда (повышение концентрации контраста, связанное с отеком миокарда),
- отсутствие патологии при коронарографии,
- хороший ответ на антибактериальную терапию,
- благоприятный прогноз.

По мнению абсолютного большинства авторов, указанная симптоматика не является каким-либо субтипом ОРЛ, а, напротив, представляет собой отдельную нозологическую форму, подобно неревматическим миокардитам иной этиологии (в частности, вирусной), в основе которых лежит непосредственное повреждение миокардиальных структур.

В 2010 г. нами [1] был поставлен вопрос о необходимости дальнейшего изучения клинических особенностей ревматического поражения сердца у детей в связи с высоким процентом вновь выявляемых у взрослых пороков сердца, являющихся следствием перенесенного ревматического кардита. Действительно, на протяжении многих лет сохраняется значимое различие между первичной заболеваемостью ОРЛ и распространенностью ХРБС. Если в 2001–2007 гг. это соотношение в детском возрасте составляло 1:3, то уже в 2013 г. — 1:6. Следовательно, ОРЛ диагностируется значительно реже, чем ее последствия.

Исходя из этого, несомненно важным является уже упоминавшееся выше введение термина «субклинический кардит», который может быть диагностирован в тех случаях, когда классическая аускультативная симптоматика отсутствует или не распознается врачом, а симптомы клапанного поражения выявляются только при проведении ЭхоКГ. Следует отметить, что еще в 1995 г. в России было проведено исследование на группе больных, включающей пациентов детской клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, имевших большие критерии ОРЛ (артрит, хорея) при наличии повышенных и повышающихся титров АСЛ-О, у которых был описан эхокардиографический симптомокомплекс **афоничного кардита**, имеющий характерные критерии: наличие краевого утолщения передней митральной створки при индексе толщины ≥ 2 в сочетании с минимальной митральной регургитацией (МР). Гемодинамические параметры афоничной МР отличались невысокой скоростью трансмитрального потока (до 2 м/с), а также небольшой площадью турбулентного потока, что соответствовало МР 1-й степени [6]. При таких гемодинамических характеристиках регургитация может быть аускультативно не верифицирована даже опытным специалистом. Таким образом, афоничный кардит может иметь место при классическом течении ОРЛ, соответствующей критериям Джонса. Однако, как свидетельствует практический опыт, при клинически значимом поражении одного клапана возможно

выявление афоничной регургитации на втором. Кроме того, классическая эхокардиографическая картина ревматического поражения клапанов встречается у некоторых пациентов, не имеющих полного набора диагностических критериев ОРЛ.

Не менее важной остается проблема **неврологических нарушений** при ОРЛ. Вопросы диагностики малой хореи, озвученные в 2010 г., сохраняют свою актуальность до настоящего времени. Сложность ее распознавания обусловлена нередким сочетанием функциональных тиков и симптомов малой хореи у детей с последствиями перинатальной патологии, позволившим говорить о наличии коморбидности указанных состояний, а также возможностью развития постстрептококковых неврологических нарушений.

В конце XX в. описан специфический синдром, обозначаемый аббревиатурой PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with group A Streptococcal infection — педиатрическое аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство, ассоциированное с инфекцией, вызванной стрептококком группы А). Характерными признаками этого синдрома являются: 1) обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР, навязчивые мысли + навязчивые движения); 2) дебют заболевания в препубертатном периоде (до 12 лет); 3) острое начало и приступообразное течение; 4) доказанная хронологическая связь с предшествовавшей БГСА-инфекцией глотки, подтвержденная микробиологическими (выделение возбудителя в мазке из зева) и серологическими (повышение титров АСЛ-О и анти-ДНКазы В) методами; 5) неврологические отклонения (гипермоторика, хореоформные гиперкинезы). Назначение адекватной противострептококковой антибиотикотерапии (пенициллины или оральные цефалоспорины) приводило к быстрому регрессированию психоневрологической симптоматики у таких больных.

С момента своего описания PANDAS стал весьма популярной концептуальной моделью среди практикующих врачей и исследователей. Однако многочисленные попытки установить его частоту среди детей с тиками и ОКР оказались безуспешными. Патогенез болезни остается неясным, и реальные диагностические биомаркеры до сих пор не выявлены. Существенные трудности возникли при подтверждении взаимосвязи повторных БГСА-инфекций глотки и обострения тиков или ОКР в ходе дальнейшего течения болезни. Кроме того, у указанных больных не выявлено корреляций между наличием антител к базальным ганглиям, повышением концентрации цитокинов в ликворе и обострением неврологической симптоматики. Остается нерешенным вопрос о длительном профилактическом применении антибиотиков, как это требуется для больных с ревматической хореей. В связи с этим многие авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований с целью определения клинически очерченного постстрептококкового синдрома и выделения его из массы острых педиатрических нейropsychиатрических расстройств [7–9].

Таким образом, при дифференциально-диагностическом поиске в настоящее время на первый план выдвигаются заболевания, непосредственно связанные с наличием БГСА-инфекции, — неревматический постстрептококковый кардит и PANDAS, имеющие в своей основе состояния, схожие с основными критериями ОРЛ.

Не останавливаясь на вопросах терапевтической тактики при ОРЛ в условиях современной действительности, считаем целесообразным осветить некоторые аспекты ее профилактики.

В настоящее время вопросы качественной первичной профилактики ОРЛ, в первую очередь своевременная диагностика и адекватная антимикробная терапия обусловленного БГСА тонзиллита/фарингита, постоянно находятся в фокусе внимания национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так, в течение предыдущих пяти лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов АНА и Американской академии педиатрии [10], а также Американского общества инфекционных болезней [11].

В соответствии с существующими рекомендациями пенициллиновые антибиотики сохраняют свою роль как препараты выбора для лечения острых А-стрептококковых инфекций глотки. При непереносимости пенициллинов назначают антибиотики-макролиды, а при аллергии на последние — линкозамиды. Подчеркивается, что в условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации (которая может длиться ≥6 мес) возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана, однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано: 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА-инфекций в данном регионе; 2) во время вспышки БГСА-тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, интернаты и т. п.); 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или его ближайших родственников; 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены в отношении БГСА-инфекции; 5) при определении показаний к тонзиллэктомии по причине БГСА-носительства. В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клиндамицином.

Применение бензатин-пенициллина (в ряде случаев — пожизненное) по-прежнему составляет основу вторичной профилактики ОРЛ. В настоящее время доказано превосходство назначения бензатин-пенициллина по схеме 1 раз в 3 нед над ежемесячным его введением. В литературе последних лет активно обсуждаются возможности создания новых лекарственных форм бензатин-пенициллина на основе нанотехнологий, в частности, микроэмульсий и мицеллярных систем. Полагают, что внедрение данных технологий обеспечит явные преимущества, касающиеся в первую очередь фармакокинетики препарата, но это — дело ближайшего будущего [12].

Несмотря на то что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на противострептококковую вакцину. Опубликованы данные первой фазы клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпителии М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми

антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит.

Однако на сегодняшний день готовность к активному внедрению БГСА-вакцины представляется достаточно низкой. Так, в ходе опроса, проведенного американскими исследователями среди педиатров, выяснилось, что при отсутствии согласия со стороны родителей БГСА-вакцинацию рекомендовали лишь 40% респондентов [13].

Вместе с тем некоторые авторы полагают, что «подход к разработке вакцины с применением М-протеина не обеспечил необходимого прорыва в течение последних 40 лет». Поэтому наиболее перспективным путем для создания БГСА-вакцины представляется идентификация новых, общих для всех штаммов А-стрептококковых компонентов, обладающих иммунореактивными свойствами. Этими компонентами предположительно могут быть иные белки клеточной стенки стрептококка, гликопротеины, полисахариды и т. д. [14].

Считаем необходимым еще раз подчеркнуть основные положения, которые постоянно фигурировали в по-

священных рассматриваемой теме докладах и публикациях академика РАМН В.А. Насоновой.

- Проблема ОРЛ и ХРБС отнюдь не утратила общемедицинского значения.
- Врачам, особенно молодым, необходимо постоянно напоминать, что заболевание не исчезло.
- По-прежнему актуальной остается тактика контроля стрептококковой инфекции, невнимательность к которой может привести к повторным вспышкам заболевания в любом регионе, включая и Россию.
- В целом — это проблема, которую ни в коем случае забывать нельзя.

Таким образом, проблема ОРЛ остается поистине неисчерпаемой. Многолетний опыт наблюдения за больными разных возрастных групп показывает, что ОРЛ, меняя свое «обличье», вслед за решением очередных проблем ставит новые вопросы.

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. Кузьмина НН, Медынцева ЛГ, Мовсисян ГР. Острая ревматическая лихорадка у детей: 50-летний опыт наблюдения (от прошлого — к будущему). Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):9-14 [Kuz'mina NN, Medyntseva LG, Movsisyan GR. Acute rheumatic fever in children: 50-years experience of follow-up (from the past to the future). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):9-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1400
2. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806-18. doi: 10.1161/CIR.0000000000000205
3. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian J Med Res*. 2013 Apr;137(4):643-58.
4. Заболеваемость населения России в 2013 г. Статистические материалы. Москва; 2014 [Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2013 g. *Statisticheskie materialy* [Russia Morbidity in 2013. Statistical materials]. Moscow; 2014].
5. Tandon R. Rheumatic fever pathogenesis: Approach in research needs change. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5(2):169-78. doi: 10.4103/0974-2069.99621
6. Полубенцева ЕИ. Ревматические клапанные поражения сердца (механизмы формирования, ранняя эволюция, дифференциальный диагноз): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва; 1995. 46 с. [Polubentseva EI. *Revmaticheskie klappanye porazheniya serdtsa (mekhanizmy formirovaniya, rannaya yevolyutsiya, differentsial'nyy diagnoz)*: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Rheumatic valvular heart disease (formation mechanisms, early evolution, differential diagnosis): Abstract. Doct. Dis. Moscow; 1995. 46 p.].
7. De Oliveira SK, Pelajo CF. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS): a Controversial Diagnosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(2):103-9. doi: 10.1007/s11908-010-0082-7
8. Esposito S, Bianchini S, Baggi E, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(12):2105-9. doi: 10.1007/s10096-014-2185-9
9. Macerollo A, Martino D. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013 Sep 25;3.
10. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119(11):1541-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959
11. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86-102. doi: 10.1093/cid/cis629
12. De Holanda e Silva KG, Barratt G, de Oliveira AG, do Egito ES. Trends in rheumatic fever: clinical aspects and perspectives in prophylactic treatments. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(9):1099-110. doi: 10.1517/17425247.2012.702104
13. Gerber MA, Brown HW, Lee G, et al. Physicians' opinions about critical attributes of a potential group A streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2010;28(44):7155-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.071
14. Tandon R. Preventing rheumatic fever: M-protein based vaccine. *Indian Heart J*. 2014;66(1):64-7. doi: 10.1016/j.ihj.2013.12.017

Сравнение диагностической информативности определения мРНК некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом

Маслянский А.Л.¹, Жебрун Д.А.^{1,2}, Титов А.Г.¹,
Патрухин А.П.², Костарева А.А.¹, Гольцева И.С.¹, Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

¹197341 Санкт-Петербург,

ул. Аккуратова, 2;

²197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

¹North-West Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia

²2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341; ²14 Mir St., Saint Petersburg 197101

Контакты: Алексей Леонидович Маслянский; esc_4@mail.ru

Contact: Aleksey Maslyansky; esc_4@mail.ru

Поступила 31.03.15

Проблема ранней диагностики ревматоидного артрита (РА) сохраняет свою актуальность, что связано с ограниченным потенциалом доступных биомаркеров и гетерогенностью заболевания. Хемокины и цитокины, продуцируемые синовиальной оболочкой больных, играют ведущую роль в патогенезе заболевания, что предполагает возможность их использования в качестве перспективных биомаркеров.

Цель исследования — сравнительное изучение относительной экспрессии мРНК гомеостатических хемокинов: фактора, продуцируемого стромальными клетками 1 (CXCL12/ФПСК1), хемоаттрактанта В-клеток (CXCL13/ХБК1), их рецепторов CXCR4 и CXCR5, провоспалительных хемокинов: макрофагального хемотаксического белка 1 (CCL2/МХБ1), хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (CCL5/RANTES), интерлейкина (ИЛ) 8 (CXCL8/ИЛ8), ИЛ17 и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в биоптатах синовиальной оболочки больных РА, остеоартрозом (ОА) и здоровых лиц, оценка диагностической информативности данных биомаркеров.

Материал и методы. Экспрессию мРНК оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Группа РА включала 28 больных, медиана возраста — 47 [35; 54] лет, длительности заболевания — 8 [4; 12] лет, значение индекса DAS28 — 4,9 [3,9; 5,5], 16 больных были серопозитивны по ревматоидному фактору, 14 — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. В группу ОА вошли 22 пациента с медианой возраста 70,5 [61; 74] года. Обследованы также 15 клинически здоровых лиц с медианой возраста 45 [28; 64] лет.

Результаты и обсуждение. У больных РА отмечалось значимое повышение уровней мРНК RANTES, ИЛ8 и ИЛ17, СЭФР, ХБК1 и CXCR5 в сравнении с группами больных ОА и здоровых лиц. У больных ОА уровень гомеостатических хемокинов ХБК1 и ФПСК1, обладающих В-клеточной хемоаттрактивной активностью, значимо превысил таковой в контрольной группе, что может указывать на их участие в патогенезе заболевания. Наиболее информативным в диагностике РА оказалось определение мРНК RANTES: площадь под кривой (ППК) — 0,91 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,99], диагностическая чувствительность — 72,97% (95% ДИ 55,88–86,21%), диагностическая специфичность — 96,15% (95% ДИ 80,36–99,90%), отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) — 18,95, отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) — 0,28 при диагностическом пороге 0,0350, а также мРНК ХБК1. Значение ППК ХБК1 составило 0,78 (95% ДИ 0,66–0,89), диагностическая чувствительность — 56,25% (95% ДИ 37,66–73,64%), диагностическая специфичность — 92,59% (95% ДИ 75,71–99,09%), ОППР — 7,59, ОПОР — 0,47 при диагностическом пороге 0,0184.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеоартроз; синовиальная оболочка; экспрессия; биомаркер; RANTES; CXCR5; цитокины; хемокины.

Для ссылки: Маслянский АЛ, Жебрун ДА, Титов АГ и др. Сравнение диагностической информативности определения мРНК некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):10-15.

COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC INFORMATIVE VALUE OF DETERMINATION OF MRNA OF SOME HOMEOSTATIC AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE SYNOVIAL MEMBRANE OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Maslyansky A.L.¹, Zhebrun D.A.^{1,2}, Titov A.G.¹, Patrukhin A.P.², Kostareva A.A.¹, Goltseva I.S.¹, Totolyan Areg A.^{1,2}

The problem of the early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) remains relevant, which is associated with the limited potential of available biomarkers and the heterogeneity of the disease. Chemokines and cytokines produced by the synovial membrane of the patients play a leading role in the pathogenesis of the disease, suggesting that they may be used as promising biomarkers.

Objective: to comparatively investigate the relative mRNA expression of the homeostatic chemokines: stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12), B-cell-attracting chemokine-1 (BCA-1/CXCL13), their receptors CXCR4 and CXCR5, the proinflammatory chemokines: macrophage chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2), T cell expressed and secreted chemokine on activation (CCL5/RANTES), interleukin-8 (IL-8) (IL-8/CXCL8), IL-17, and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the synovial membrane biopsy specimens from patients with RA or osteoarthritis (OA) and from healthy individuals and to estimate the diagnostic informative value of these biomarkers.

Subjects and methods. The expression of mRNA was estimated using a real-time polymerase chain reaction assay. The RA group included 28 patients, their median age was 47 [35; 54] years; disease duration — 8 [4; 12] years; DAS28 — 4.9 [3.9; 5.5]; 16 and 14 patients were seropositive for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, respectively. The OA group comprised 22 patients whose median age was 70.5 [61; 74] years. Fifteen clinically healthy individuals with a median age of 45 [28; 64] years were also examined.

Results and discussion. The RA group was noted to have significantly higher RANTES, IL-8, IL-17, VEGF, BCA-1, and CXCR5 mRNA levels than the OA group and healthy individuals. In the patients with OA, the level of the homeostatic chemokines BCA-1 and SDF-1, which had B-cell chemoattractant activities, was higher than that in the control group, which may suggest that they are implicated in the pathogenesis of the disease. The determination of RANTES mRNA expression was most informative in diagnosing RA: the area under the curve (AUC), 0.91 [95% confidence interval (CI), 0.84–0.99]; diagnostic sensitivity, 72.97% (95% CI, 55.88–86.21), diagnostic specificity, 96.15% (95% CI, 80.36–99.90); positive likelihood ratio (LR+), 18.95; negative likelihood ratio (LR-), 0.28 at a diagnostic threshold of 0.0350, so was CXCR5 mRNA. The AUC for BCA-1 was 0.78 (95% CI, 0.66–0.89); diagnostic sensitivity, 56.25% (95% CI, 37.66–73.64), diagnostic specificity, 92.59% (95% CI, 75.71–99.09); LR+, 7.59; LR-, 0.47 at a diagnostic threshold of 0.0184.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoarthritis; synovial membrane; expression; biomarker; RANTES; CXCR5; cytokines; chemokines.

For reference: Maslyansky AL, Zhebrun DA, Titov AG, et al. Comparison of the diagnostic informative value of determination of mRNA of some homeostatic and proinflammatory cytokines in the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):10-15 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-10-15>

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу классических аутоиммунных заболеваний, при котором основной мишенью воспалительного процесса является синовиальная оболочка (СО) периферических суставов. Важной чертой СО больных РА считается активация нелимфангиогенеза с формированием элементов так называемой третичной лимфоидной ткани, ее гиперваскуляризация и гипертрофия/гиперплазия с развитием паннуса. Морфологическая картина СО при раннем РА не является достаточно надежным диагностическим ориентиром в связи с низкой специфичностью полученных находок. К тому же иммунологическая гетерогенность заболевания, существование его серонегативных форм на сегодняшний день не позволяют считать проблему лабораторной диагностики РА окончательно решенной [1].

Хемокины и цитокины играют ключевую роль в процессах активации лимфоидных клеток [интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ17], активации эндотелиальных клеток, экспрессии ими молекул адгезии, обеспечения миграции лейкоцитов в очаг воспаления (СХС-хемокины), индук-

ции лимфангиогенеза [лимфотоксин, ИЛ7, фактор, продуцируемый стромальными клетками 1 (CXCL12/ФПСК1), хемоаттрактант В-клеток 1 (CXCL13/ХБК1), CXCL16], стимуляции ангиогенеза [содержащие ELR-последовательность СХС-хемокины, макрофагальный хемотактический белок 1 (CCL2/МХБ1) и некоторые другие] у больных РА [2]. Кроме того, существенная роль в механизмах неоваскулогенеза у больных РА отводится сосудистому эндотелиальному фактору роста (СЭФР).

К настоящему времени опубликовано лишь небольшое число исследований, посвященных сравнению профиля экспрессии гомеостатических и провоспалительных хемокинов и цитокинов СО при различных ревматических заболеваниях. В то же время оценка данного профиля не только позволяла бы охарактеризовать патогенетические механизмы воспалительного процесса, но и привела бы к выявлению цитокиновых паттернов, характеризующихся определенной диагностической информативностью.

Соответственно, целью нашего исследования служила оценка диагностической значимости экспрессии мРНК некоторых провоспалительных и гомеостатических хемокинов, ИЛ17 и СЭФР в СО больных РА.

Материал и методы

Было обследовано 65 человек, включая 28 больных РА (основная группа), 22 больных первичным остеоартрозом (ОА) с преимущественным поражением коленных суставов (КС; группа сравнения), а также 15 здоровых лиц (контрольная группа; табл. 1).

У большинства пациентов с РА отмечался резистентный к терапии синовит КС, служивший показанием для выполнения артроскопической синовэктомии. У больных ОА преимущественно выполняли операцию эндопротезирования КС. Группа контроля была представлена пациентами, имевшими в анамнезе травматическое повреждение КС. Соотношение мужчин и женщин внутри оцениваемых групп достоверно не различалось. Больные группы сравнения были значимо старше, чем пациенты с РА и лица из группы контроля ($p < 0,05$). Возраст больных основной и контрольной групп значимо не различался.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в данном исследовании. Протокол исследования получил одобрение независимого этического комитета НИИЭМ имени Пастера.

Основным критерием включения в исследование явилось планируемое по медицинским показаниям плановое оперативное вмешательство (ревизионная/диагностическая артроскопия, артроскопическая синовэк-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Значение
<i>Группа РА (n=28)</i>	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [35; 54]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 12]
Соотношение мужчины/женщины, n	4/24
Индекс DAS28, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,9 [3,9; 5,5]
Рентгенологическая стадия заболевания по Steinbrocker, n:	
I	0
II	15
III	7
IV	6
РФ(+), n	16
АЦЦП(+), n	14
Получали преднизолон ≤ 10 мг/сут, n	10
Получали метотрексат 7,5–25 мг/нед, n	24
<i>Группа первичного ОА (n=22)</i>	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,5 [61; 74]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13 [3; 17]
Соотношение мужчины/женщины, n	5/17
Индекс Лекена, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [5; 10]
<i>Группа контроля (n=15)</i>	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [28; 64]
Соотношение мужчины/женщины, n	10/5

мия, эндопротезирование КС). В группах больных РА и ОА дополнительным критерием включения было соответствие классификационным критериям данного заболевания Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. (для РА) и критериям ACR, предложенным R. Altman и соавт. [3] (для ОА). Критериями исключения являлись: наличие сопутствующего заболевания, способного, по мнению исследователей, оказать влияние на экспрессию цитокинов/хемокинов клетками СО; интраартикулярное введение глюкокортикоидов в исследуемый сустав менее чем за 6 мес до планируемой биопсии; использование генно-инженерных биологических препаратов в срок менее чем за 5 периодов полувыведения (антицитокиновые препараты) либо 6 мес (ритуксимаб) до планируемой биопсии и/или высоких доз глюкокортикоидов менее чем за 1 мес до планируемой биопсии. У больных группы контроля критериями исключения служили: признаки синовита исследуемого КС; повышение острофазовых показателей – СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ); отклонение от нормы по данным рентгенологического обследования КС (сужение суставной щели и/или остеофиты); выявление макроскопически определяемых изменений СО по данным артроскопии. В процессе дообследования, в связи с выявлением субклинических проявлений ОА, объем данной группы уменьшился с 21 (изначально) до 15 пациентов.

После проведения интраоперационной биопсии полученные фрагменты СО подлежали немедленному замораживанию в жидком азоте, в дальнейшем их хранение осуществлялось при температуре -700°C . Из полученных фрагментов экстрагировалась РНК (метод гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции с использованием тризола согласно инструкции производителя – TRIzol Reagent; Invitrogen). После проверки качества выделенной РНК (биоанализатор Agilent 2100, чипы RNA Nano Chips, Agilent Technologies Inc.) проводили обратную транскрипцию (реагента Revertaid; Fermentas). Далее на кДНК выполнялась количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (Applied Biosystems 7500) с использованием реагентов производства Синтол. Последовательности праймеров и зондов, а также условия реакции представлены в опубликованных нами ранее работах [4]. При обработке

и представлении данных использовался метод подсчета относительной экспрессии мРНК исследуемых цитокинов (метод ΔCt), нормализация проводилась по эндогенным референсным генам: глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназе и гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазе.

В данной работе мы исследовали экспрессию мРНК гомеостатических хемокинов CXCL12/ФПСК1, CXCL13/ХВК1, их рецепторов CXCR4 и CXCR5, провоспалительных хемокинов CCL2/МХБ1, выделяемого Т-клетками при активации хемокина CCL5/RANTES и CXCL8/ИЛ8, ИЛ17 и важнейшего регулятора неоваскулогенеза – СЭФР.

Анализ результатов проводился с помощью программного обеспечения Graph Pad Prism 5.0 для Windows 5.03 (GraphPad Software Inc., США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Проводилась оценка распределения на нормальность. При выявлении ненормального характера распределения результаты описывались в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Для сравнения количественных значений в нескольких группах использован метод ANOVA Краскелла–Уоллеса; апостериорные сравнения выполнены с помощью теста Данна. Корреляционный анализ выполнен методом ранговой корреляции Спирмена. При проведении ROC-анализа для каждого изучаемого биомаркера строилась кривая операционной характеристики, рассчитывалась площадь под кривой (ППК), определялся диагностический порог (ДП), рассчитывались показатели специфичности, чувствительности, отношение правдоподобия положительного (ОППР) и отрицательного (ОПОР) результатов лабораторного теста. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Значения экспрессии мРНК изученных хемокинов/цитокинов во фрагментах СО больных РА и ОА в сравнении с нормальными значениями представлены в табл. 2.

У больных РА отмечалось значимое повышение уровней мРНК RANTES, ИЛ8 и ИЛ17, но не МХБ1 в сравнении как с группами больных ОА, так и с условно здоровыми лицами.

При анализе экспрессии гомеостатических хемокинов, к числу которых относятся прежде всего ФПСК1

Таблица 2 Относительная экспрессия изучавшихся показателей в СО больных РА и ОА в сравнении с контролем, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа контроля (n=15)	Больные ОА (n=22)	Больные РА (n=28)	Значимость различий		
				больных РА в сравнении с контролем	больных ОА в сравнении с контролем	больных РА в сравнении с больными ОА
CCL2/МХБ1	0,98 [0,63; 3,12]	1,16 [0,82; 2,92]	2,00 [0,92; 10,38]	>0,05	>0,05	>0,05
CCL5/RANTES	0,01 [0,00; 0,03]	0,02 [0,00; 0,04]	0,22 [0,09; 0,31]	<0,0001	>0,05	<0,0001
CXCL8/ИЛ8	0,03 [0,02; 0,12]	0,04 [0,01; 0,1]	0,25 [0,05; 0,78]	<0,001	>0,05	<0,05
ИЛ17	0,0002 [0,0000; 0,0010]	0,0001 [0,0000; 0,0006]	0,0032 [0,0004; 0,0132]	<0,01	>0,05	<0,01
CXCL12/ФПСК1	4,2 [1,13; 8,78]	7,17 [2,04; 17,1]	11,1 [3,83; 22,10]	<0,05	<0,05	>0,05
CXCL13/ХВК1	0,00 [0,00; 0,05]	0,02 [0,00; 0,22]	0,09 [0,05; 0,38]	<0,0001	>0,05	0,052
СЭФР	0,05 [0,03; 0,07]	0,04 [0,03; 0,06]	0,1 [0,05; 0,22]	<0,05	>0,05	<0,01
CXCR4	0,39 [0,14; 0,53]	0,58 [0,39; 0,74]	0,72 [0,36; 1,49]	<0,05	>0,05	>0,05
CXCR5	0,00004 [0,00004; 0,0001]	0,00006 [0,00003; 0,0001]	0,0003 [0,0001; 0,0004]	<0,0001	>0,05	<0,001

и ХВК1, повышенная экспрессия мРНК ФПСК1 была обнаружена в СО как больных РА, так и пациентов с ОА, при этом показатели больных основной группы и группы сравнения значимо отличались от показателей контрольной группы, но не отличались друг от друга. Уровень относительной экспрессии мРНК ХВК1 оказался значимо повышен у больных РА по сравнению как с ОА, так и с контролем. Хотя абсолютные значения данного показателя в группе ОА превышали таковые в контроле, различия не достигали степени значимых. При этом выраженность относительной экспрессии рецептора для ФПСК1, CXCR4, у больных РА оказалась повышенной в сравнении с контролем, однако она не отличалась от таковой в группе ОА.

Экспрессия мРНК для рецептора ХВК1, CXCR5, у больных РА оказалась значимо большей, чем у лиц из группы контроля и пациентов с ОА. Различия между группой ОА и группой контроля оказались незначимыми.

Наконец, относительная экспрессия РНК СЭФР клетками СО больных РА значимо превышала таковую как при ОА, так и в контроле. Значимых различий между контролем и ОА по данному показателю не было.

Возможность использования показателей экспрессии мРНК RANTES, ИЛ8, ИЛ17, ХВК1 и СЭФР в биоптатах СО в качестве потенциальных биомаркеров для проведения дифференциальной диагностики между ОА и РА оценивалась с помощью ROC-анализа. В ряде случаев ОА протекает с явлениями вторичного синовита, что может создать определенные сложности для дифференциальной диагностики с дебютом РА.

Клиническая информативность биомаркера прежде всего определяется такими его характеристиками, как диагностическая специфичность (ДС), чувствительность (ДЧ), ДП, ППК. В связи с этим мы рассчитывали данные характеристики кандидатных биомаркеров с помощью ROC-анализа. Для определения уровней ДП были построены ROC-кривые биомаркеров, показавшихся перспективными на предварительном этапе анализа. Установленные значения ДП, ППК, параметры ДЧ и ДС и расчетная посттестовая вероятность заболевания для каждого из анализируемых маркеров представлены в табл. 3.

Среди изучавшихся показателей наибольший интерес в качестве диагностических маркеров РА могут представлять такие хемокины, как CCL5/RANTES, CXCL13/ХВК1 и его рецептор CXCR5. Следует отметить,

что по диагностической информативности они сопоставимы с общепризнанными серологическими маркерами РА: ХВК1 – с ревматоидным фактором (РФ), а RANTES – с аутоантителами к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Уровни экспрессии мРНК данных молекул в СО больных РА не различались значимо в группах пациентов, серонегативных и серопозитивных по РФ и АЦЦП, что дало возможность рассматривать их в качестве диагностических маркеров, независимо от серологического профиля.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, среди провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии синовита, ведущую роль играют фактор некроза опухоли α и ИЛ6. Однако продукция ИЛ1, ИЛ17, ИЛ8, а также МХБ1 и RANTES также оказывает значимое влияние на миграцию клеток (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов) в очаг воспаления и течение патологического процесса [5, 6]. У больных РА формирование структур третичной лимфоидной ткани в составе пораженной СО является установленным фактом, и представление об участии В-лимфоцитов в патогенезе заболевания также разделяют большинство исследователей [7–9].

При изучении локальной и системной продукции ФПСК1 и ХВК1 было установлено, что больные серопозитивным РА характеризуются повышением уровня ХВК1 в сыворотке крови, в то время как уровень экспрессии данного белка клетками СО коррелировал как с выраженностью системного воспаления, так и с интенсивностью локального воспалительного процесса и содержанием РФ [10]. Уровни ФПСК1 также были повышены в сыворотке синовиальной жидкости, СО больных РА и коррелировали с уровнем АЦЦП [11, 12].

ОА традиционно рассматривается как первично-дегенеративное заболевание суставов. В то же время имеется достаточно данных, указывающих на участие воспалительного процесса в патогенезе ОА, прежде всего более тяжелых его форм [13]. В последние годы продемонстрирована роль ИЛ17 как одного из медиаторов патогенеза ОА [14]. Данные о спектре хемокинов, вовлеченных в патогенез ОА, достаточно немногочисленны и противоречивы. Так, содержание МХБ1 у больных РА и ОА не раз-

Таблица 3 Параметры диагностической значимости изучавшихся показателей

Параметр	Анализируемый биомаркер					
	ИЛ17	CXCL8/ИЛ8	CCL5/RANTES	CXCL13/ХВК1	СЭФР	CXCR5
ППК (95% ДИ)	0,8232 (0,715–0,9314)	0,7438 (0,6164–0,8712)	0,9153 (0,8448–0,9858)	0,7789 (0,6605–0,8973)	0,7658 (0,6423–0,8894)	0,8218 (0,7106–0,9330)
ДП	0,0002195	0,0350	0,0350	0,0184	0,03085	0,0000604
ДЧ маркера при выбранных параметрах порогового значения, % (95% ДИ)	60,0 (40,60–76,34)	48,65 (31,92–65,60)	72,97 (55,88–86,21)	56,25 (37,66–73,64)	32,35 (17,39–50,53)	45,45 (28,11–63,65)
ДС маркера при выбранных параметрах порогового значения, % (95% ДИ)	89,29 (71,73–97,73)	84,62 (65,13–95,64)	96,15 (80,36–99,90)	92,59 (75,71–99,09)	92,31 (74,87–99,05)	96,00 (79,65–99,90)
ОППР теста	5,60	3,16	18,95	7,59	4,2	11,36
ОПОР теста	0,45	0,61	0,28	0,47	0,73	0,57

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

личалось, а содержание ИЛ8 и RANTES оказалось значительно более высоким у больных РА, что соответствует и нашим результатам [15]. С другой стороны, ИЛ8, МХБ1 и RANTES синтезируются хондроцитами больных ОА, что было показано с помощью как иммуногистохимических методов, так и ПЦР [16]. Это может указывать на участие данных молекул в механизмах развития ОА. При изучении хемокинов, являющихся хемоаттрактантами для В-лимфоцитов, у больных ОА авторами было зафиксировано значимое повышение уровня ФПСК1. Однако оно было существенно менее выраженным, чем в группе больных РА [17]. Роль локальной экспрессии ХВК1 у больных ОА изучена хуже. Экспрессия РНК данного хемокина в биоптатах СО была выявлена у всех 7 пациентов с РА, но только у одного из 5 больных ОА (у 2 из 8 — с помощью иммуногистохимии). По данным итальянских исследователей, изучавших продукцию ХВК1 стромальными клетками костного мозга и остеобластами, при ОА она была существенно выше, чем при посттравматическом поражении суставов [18].

Согласно полученным нами данным, группа больных РА характеризовалась повышением относительного уровня экспрессии RANTES, ИЛ8 и ИЛ17 в сравнении с больными ОА и с группой здоровых лиц.

Отсутствие значимых различий между больными ОА и группой контроля в уровнях экспрессии мРНК CXCL13/ХВК1 и его рецептора CXCR5, провоспалительных хемокинов CCL2/МХБ1, CCL5/RANTES и CXCL8/ИЛ8, ИЛ17 и СЭФР может быть объяснено следующим образом. Контрольная группа была сформирована из пациентов, ранее перенесших травматическое повреждение КС, у которых на момент обследования имеющиеся клинические, рентгенологические и артроскопические данные обследования не позволяли диагностировать ОА. Однако подобный анамнез в сочетании с динамикой уровня изучаемых цитокинов/хемокинов позволил предполагать возможность доклинической стадии ОА, во всяком случае, у части этих пациентов. С другой стороны, количественные различия уровней CCL5/RANTES, CXCL13/ХВК1, CXCR4 и CXCR5 между группой больных ОА и контролем, возможно, не достигли статистической значимости в связи с ограниченным объемом обследованной популяции, поскольку нами были зафиксированы однонаправленные тенденции в сторону более выраженной экспрессии данных молекул в СО больных ОА.

Единственным достоверным различием между больными ОА и контролем явилось более высокое содержание ФПСК1 при ОА. Повышение относительной экспрессии мРНК данного хемокина у больных тяжелым ОА и значительно более низкое — у лиц с травматическим поражением суставов в анамнезе, в отсутствие клинической картины ОА, позволяет предположить, что прогрессирование ОА может сопровождаться развитием аутоиммунных (В-клеточных) механизмов повреждения, обуславливающим утяжеление патологического процесса.

У больных РА выявлено значимое повышение относительной экспрессии ХВК1 и его рецептора CXCR5 в сравнении с ОА и контролем. Уровни экспрессии ФПСК1 и его рецептора CXCR4 у этих пациентов значимо превышали таковые группы контроля, но не больных ОА. Таким образом, больные РА характеризовались максимально выраженной локальной активацией системы цито-

кинов (ИЛ17), изучаемых СС- и СХС-хемокинов (RANTES, ИЛ8), а также максимально выраженной экспрессией В-клеточных хемотаксических хемокинов — стимуляторов лимфангиогенеза, что сопровождалось повышением экспрессии рецепторов ФПСК1 и ХВК1. Мы полагаем, что это может способствовать повышению биологической активности данных молекул и отражает важнейшую роль В-клеточного звена иммунной системы в патогенезе РА.

В нашей работе экспрессия СЭФР была обнаружена у всех исследованных больных основной группы (РА), группы сравнения (ОА) и контроля. Однако если больные РА характеризовались максимально выраженным уровнем относительной экспрессии СЭФР, значимо превышающим таковой у больных ОА и в контроле, то между ОА и контролем значимых различий выявить не удалось. Однако мы не можем исключить наличие у лиц контрольной группы доклинической стадии ОА. Выявленные различия между РА и ОА в уровне экспрессии СЭФР хорошо соотносятся с имеющимися данными литературы. У больных РА СЭФР СО относится к числу основных проангиогенных цитокинов, вовлеченных в процесс формирования паннуса и, соответственно, опосредующих процессы деструкции. Были выявлены взаимосвязи между сывороточным уровнем данного цитокина и параметрами активности РА [19].

При ОА отмечалось повышение содержания СЭФР в хрящевой ткани и биоптатах СО [20]. При этом у больных ОА экспрессия СЭФР коррелировала с интенсивностью воспалительной инфильтрации СО, и была отмечена способность данного цитокина индуцировать выработку матриксных металлопротеиназ.

Выявленные различия хемокинового/цитокинового профиля биоптатов СО позволили нам рассчитать параметры ДЧ и ДС исследованных биомаркеров. Было показано, что при установленном ДП наибольшее значение для подтверждения диагноза РА имеют RANTES, ХВК1 и CXCR5. При использовании описанных групп сравнения и контроля их диагностическая информативность не уступала традиционно применяемым серологическим маркерам.

Заключение

В настоящей работе при исследовании СО больных РА отмечалось значимое повышение экспрессии мРНК RANTES, ИЛ8, ИЛ17, ХВК1 и рецептора CXCR5, в сравнении с больными ОА и контрольной группой. Уровень экспрессии мРНК ФПСК1 у больных РА и ОА значимо не различался, но существенно превышал содержание этого показателя у лиц группы контроля. Эти данные указывают на уникальность спектра хемокинов и цитокинов, экспрессируемых в СО при РА.

Повышенная относительная экспрессия мРНК RANTES (ДП 0,0350), ХВК1 (ДП 0,0184) и CXCR5 (ДП 0,0000604) в биоптатах СО является биомаркером РА, характеризующимся высокими ДЧ и ДС. Эти показатели могут быть использованы в качестве дополнительных признаков для дифференциальной диагностики РА и ОА, осложненного вторичным синовитом.

У больных ОА выявлен повышенный уровень относительной экспрессии мРНК ФПСК1 в СО, что потенциально может свидетельствовать об участии аутоиммунного компонента (В-клеточного звена) в его патогенезе.

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. Каратеев ДЕ, Александрова ЕН, Демидова ИВ и др. Антицитруллиновые антитела и данные магнитно-резонансной томографии суставов кисти у больных ранним артритом. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):72-6 [Karateev DE, Aleksandrova EN, Demidova IV, et al. Anticitrullin antibodies and data of magnetic resonance imaging of hand joints in patients with early arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(10):72-6 (In Russ.)].
2. Жебрун ДА, Тотолян АА, Маслянский АЛ и др. Синтез ангиогенных и ангиостатических СХС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите. Цитокины и воспаление. 2014;13(2):39-44 [Zhebrun DA, Totolyan AA, Maslyanski AL, et al. Synthesis of endogenous angiostatic and CXC chemokines and their receptors in synovium in rheumatoid arthritis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2014;13(2):39-44 (In Russ.)].
3. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816
4. Жебрун ДА, Маслянский АЛ, Титов АГ и др. Определение мРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке методом количественной ПЦР в реальном времени. Медицинская иммунология. 2013;15(6):525-34 [Zhebrun DA, Maslyanski AL, Titov AG, et al. Determination of mRNA of angiogenic and angiostatic chemokines and their receptors in the synovium by quantitative real-time PCR. *Meditsinskaya immunologiya*. 2013;15(6):525-34 (In Russ.)]. doi: /10.15789/1563-0625-2013-6-525-534
5. Corsiero E, Bombardieri M, Manzo A, et al. Role of lymphoid chemokines in the development of functional ectopic lymphoid structures in rheumatic autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2012;145(1-2):62-7. doi: 10.1016/j.imlet.2012.04.013
6. Kokebie R, Aggarwal R, Lidder S, et al. The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and asymptomatic organ donors. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R50. doi: 10.1186/ar3293
7. Маслянский АЛ, Лапин СВ, Мазинг АВ и др. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):20-4 [Maslyanski AL, Lapin SV, Mazing AV, et al. Diagnostic value of serological markers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):20-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1175
8. Маслянский АЛ, Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ и др. Анти-B-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Медицинская иммунология. 2007;9(1):15-34 [Maslyanski AL, Mazurov VI, Zotkin EG, et al. Anti-B-cell therapy of autoimmune diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2007;9(1):15-34 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2007-1-15-34
9. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, et al. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med*. 2009;6(1):e1. doi: 10.1371/journal.pmed.0060001
10. Bugatti S, Manzo A, Vitolo B, et al. High expression levels of the B cell chemoattractant CXCL13 in rheumatoid synovium are a marker of severe disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1886-95. doi: 10.1093/rheumatology/keu163
11. Grassi F, Cristino S, Toneguzzi S, et al. CXCL12 chemokine up-regulates bone resorption and MMP-9 release by human osteoclasts: CXCL12 levels are increased in synovial and bone tissue of rheumatoid arthritis patients. *J Cell Physiol*. 2004;199(2):244-51. doi: 10.1002/jcp.10445
12. Hansen IB, Ellingsen T, Hornung N, et al. Plasma level of CXC-chemokine CXCL12 is increased in rheumatoid arthritis and is independent of disease activity and methotrexate treatment. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1754-9.
13. Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Champigneulle J, et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3492-501. doi: 10.1002/art.21373
14. Chen B, Deng Y, Tan Y, et al. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. *J Int Med Res*. 2014;42(1):138-44. doi: 10.1177/0300060513501751
15. Hampel U, Sesselmann S, Iserovich P, et al. Chemokine and cytokine levels in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fluid. *J Immunol Methods*. 2013;396(1-2):134-9. doi: 10.1016/j.jim.2013.08.007
16. Borzi RM, Mazzetti I, Macor S, et al. Flow cytometric analysis of intracellular chemokines in chondrocytes in vivo: constitutive expression and enhancement in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *FEBS Lett*. 1999;455(3):238-42. doi: 10.1016/S0014-5793(99)00886-8
17. Kanbe K, Takagishi K, Chen Q. Stimulation of matrix metalloproteinase 3 release from human chondrocytes by the interaction of stromal cell-derived factor 1 and CXC chemokine receptor 4. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):130-7. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<130::AID-ART10020>3.0.CO;2-D
18. Lisignoli G, Cristino S, Toneguzzi S, et al. IL1beta and TNFalpha differently modulate CXCL13 chemokine in stromal cells and osteoblasts isolated from osteoarthritis patients: evidence of changes associated to cell maturation. *Exp Gerontol*. 2004;39(4):659-65. doi: 10.1016/j.exger.2003.09.030
19. Lee SS, Joo YS, Kim WU, et al. Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(3):321-4.
20. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2173-7. doi: 10.1002/art.11094

Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины

Алексеева Л.И.¹, Алексеев В.В.², Баринов А.Н.², Сингх Г.³

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³Стэнфордский университет, Стэнфорд, Калифорния, США
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
450 Serra Mall, Stanford, CA, USA
94305-2004

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Stanford University, Stanford, California, USA
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³450 Serra Mall, Stanford, CA, USA
94305-2004

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; alekseeva@irramn.ru

Contact: Lyudmila Alekseeva; alekseeva@irramn.ru

Поступила 20.04.15

Цель исследования — оценить влияние терапии хондроитина сульфатом (ХС) и глюкозамина (ГА) гидрохлоридом на клинические проявления боли в нижней части спины (БНС).

Материал и методы. Проведено многоцентровое открытое наблюдательное проспективное исследование эффективности комбинации ХС и ГА при лечении неспецифической БНС в амбулаторной практике 22 городов России (46 центров). В исследование был включен 9761 больной, закончили исследование 8546 пациентов. Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли при движении и в покое по визуальной аналоговой шкале. В качестве дополнительных критериев эффективности учитывали индекс Освестри, общую оценку эффективности лечения больным и врачом, суточную потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП).

Результаты и обсуждение. В условиях многоцентрового открытого наблюдательного исследования установлена эффективность комбинации ХС и ГА при лечении неспецифической БНС: отмечено уменьшение боли при движении и в покое, улучшение функционального статуса, снижение суточной потребности в НПВП. Больные и врачи высоко оценивали эффективность лечения. Отмечалась также хорошая переносимость комбинации ХС и ГА. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинация ХС и ГА может быть перспективным средством для лечения БНС, и доказывают целесообразность ее изучения в рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных исследованиях.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; медленно действующие симптоматические препараты.

Для ссылки: Алексеева Л.И., Алексеев В.В., Баринов А.Н. и др. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):16-20.

NOVEL APPROACHES TO TREATING NONSPECIFIC LOW BACK PAIN

Alekseeva L.I.¹, Alekseev V.V.², Barinov A.N.², Singh G.³

Objective: to evaluate the impact of therapy with chondroitin sulfate (CS) and glucosamine (GA) on the clinical manifestations of low back pain (LBP).

Subjects and methods. A multicenter open-label observational prospective study was conducted in 22 cities of Russia (46 centers) to investigate the efficacy of a combination of CS and GA in the outpatient treatment of nonspecific LBP. A total of 9761 patients were enrolled in the study that was completed by 8546 patients. Therapeutic efficiency was evaluated from changes in pain intensity during movement and at rest, by using the visual analogue scale. The Oswestry disability index, an global physician and patient assessment of therapeutic efficiency, and a daily need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were taken into account as additional criteria for efficiency evaluation.

Results and discussion. The multicenter open-label observational study established the efficacy of a combination of CS and GA in treating nonspecific LBP: relief in pain during movement and at rest, functional improvement, and a reduction in the daily need for NSAIDs. The patients and physicians highly assessed therapeutic efficiency. The combination of CS and GA was also noted to be well tolerated. The findings may suggest that this combination may be a promising tool to treat LBP and gives proof to the expediency of its use in randomized placebo-controlled studies.

Keywords: low back pain; symptomatic slow-acting drugs.

For reference: Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, et al. Novel approaches to treating nonspecific low back pain. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):16-20 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-16-20>

Само понятие «боль» в настоящее время не рассматривается только в качестве простого симптома, часто «боль» — это синдром, в патогенезе которого участвуют многие ткани, а его длительное существование способно изменять нервную систему, приводя к развитию хронического заболевания. Хроническую боль испытывают разные группы людей, а от ежедневной боли страдают от 25 до 40% американцев старше 65 лет. Боль при различных поражениях опорно-двигательного аппарата представляет собой тоже чрезвычайно распространенный симптом, частота которого достигает 20–45% [1], при этом ведущее место занимает боль в нижней части спины (БНС) и суставах. Ча-

стота боли в суставах, чаще всего связанной с развитием остеоартроза (ОА), обычно нарастает с увеличением возраста больных, особенно после 50–55 лет. Боль в спине не имеет такой возрастной зависимости, чаще развивается у лиц в возрасте от 20 до 50 лет (пик заболеваемости 35–45 лет), т. е. у работающего населения, приводя к временной нетрудоспособности и повышению финансовых затрат как для больного, так и для государства. Кроме того, примерно у каждого пятого больного острая боль переходит в хроническую форму, обуславливая еще большее повышение затрат на лечение. Пациенты с хронической болью — это огромная популяция, но до сих пор не существует одно-

значного решения по их ведению. Лечение представляет собой чрезвычайно сложную задачу, связанную прежде всего с гетерогенностью самой боли, ее индивидуальным характером, субъективизмом в ее оценке, т. е. факторами, обусловленными и генетическими особенностями, и влиянием социального статуса больного, и многими другими причинами, от которых зависит восприятие боли.

Недавно опубликованное эпидемиологическое исследование World Health Surveys [2], проведенное в 50 странах, показало, что в 2010 г. общая распространенность БНС составила 9,4% (10,1% у мужчин и 8,7% у женщин), причем максимальное ее значение отмечалось среди населения Западной Европы и Северной Африки. БНС обусловила наивысшую (среди 291 других медицинских состояний) частоту нетрудоспособности и заняла 6-е место по финансовым затратам.

Боль в спине может быть обусловлена различными причинами, связанными непосредственно с изменениями в спинальных тканях (структурными, механическими, воспалительными, метаболическими и т. д.) либо с висцеральными заболеваниями. В 85% случаев боль в спине является неспецифической. Ее источником могут быть изменения позвоночного столба и окружающих его тканей, например дегенеративное поражение диска, ОА фасеточных суставов, мышечная дисфункция, связанная с чрезмерными физическими нагрузками или избыточной массой тела, и т. д., но определить конкретный источник первичной боли в клинической практике весьма сложно. Причина БНС остается неясной у 80% больных; более того, нет корреляции между наличием боли и изменениями, обнаруженными при рентгенографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Вторую группу боли в спине составляют радикулопатии — около 7%, третья группа включает в себя боль, связанную со специфическими процессами: воспалительными, инфекционными, неопластическими, остеопорозом и др.

Практически во всех рекомендациях [3], созданных для клинической практики, указывается, что при обращении любого больного с БНС необходимо исключить серьезную патологию, признаки которой обозначаются как «красные флаги» (пожилой возраст, травма, необъяснимая лихорадка или похудание, не проходящая в покое боль, подозрение на онкологическое заболевание). В подобных случаях требуются соответствующее обследование и лечение.



Рис. 1. Лечение БНС. Необходимо использовать комбинацию немедикаментозных и медикаментозных методов для достижения цели

ние. Кроме того, нужно исключить специфические причины БНС, например воспалительную боль, которая возникает при некоторых воспалительных ревматических заболеваниях, и значимые неврологические повреждения. Если мы не находим причины боли, то говорим о наличии неспецифической боли в спине, которая оценивается по интенсивности, продолжительности, определяются степень функциональных ограничений и факторы риска хронизации процесса.

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов и Американского общества изучения боли [3] подчеркивается, что наличие БНС не требует рутинного применения инструментальных методов исследования, поскольку присутствие или отсутствие каких-либо изменений не связано с эффективностью лечения таких больных. Полное инструментальное исследование необходимо только при наличии тяжелого или прогрессирующего неврологического дефицита или подозрении на серьезную патологию. При персистирующей БНС и симптомах радикулопатии или спинального стеноза предпочтительно провести МРТ, если предполагается хирургическое вмешательство — компьютерную томографию, при подозрении на радикулопатию — электромиографию.

Принципы лечения БНС основываются на комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов (рис. 1) [4]. Среди немедикаментозных методов заметное место занимают обучающие программы. Очень важно донести до больного информацию о необходимости избегать постельного режима при острой или обострении хронической боли. Поддержание обычной активности более эффективно, чем постельный режим, физиотерапия, физические упражнения. Быстрая активизация способствует регрессу симптоматики и уменьшает риск хронизации боли.

Большинство пациентов с БНС получают консервативную терапию: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при вовлечении в процесс мышечного аппарата назначают миорелаксанты и др.

Применение НПВП позволяет быстро снизить интенсивность боли и ускорить восстановление двигательной активности при БНС. По результатам рандомизированных контролируемых исследований, боль уменьшается на 20–50%, что значительно выше, чем при использовании анальгетиков, например парацетамола [5]. Сочетание НПВП и миорелаксантов оказывает еще более выраженное влияние на боль. Однако применение НПВП связано с развитием неблагоприятных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, почек и др., особенно это важно при коморбидных состояниях. Риск развития НР при назначении лекарств по поводу сопутствующей патологии на фоне лечения НПВП значительно повышается. Несмотря на увеличивающуюся частоту БНС, до сих пор не создано лекарство, способное устранять ее причину, поэтому лечение направлено в основном на подавление симптомов болезни. Используемые для этой цели анальгетики и НПВП зачастую не обеспечивают их полного исчезновения, а недостаточная эффективность этих медикаментов и высокая частота НР на фоне такой терапии объясняют увеличивающийся интерес к другой группе лекарственных средств — медленно действующим симптоматиче-

ским препаратам, которые хорошо зарекомендовали себя в артрологии.

К этой группе относятся лекарства, принадлежащие к разным по химической структуре субстанциям, например глюкозамин (ГА), хондроитина сульфат (ХС), неомыляемые соединения сои и авокадо, диацереин, препараты гиалуроновой кислоты. Наиболее значительная доказательная база, подтверждающая эффективность лечения, накоплена для ХС и ГА. Показано, что они обладают противовоспалительными свойствами и способны уменьшать боль, что может быть полезно при лечении БНС. Последние клинические данные свидетельствуют о большей эффективности комбинации этих препаратов по сравнению с монотерапией, что позволяет поднять вопрос об их аддитивном действии. Синергичный эффект ХС и ГА подтвержден в различных исследованиях *in vivo* и *in vitro* [6–8]. Вместе с тем механизмы действия ХС и ГА несколько различаются. Показано, что ХС достигает сустава и распределяется в хряще и субхондральных слоях, однако, поскольку молекула ХС большая, она не пенетрирует в клетки, поэтому его противовоспалительное действие реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов. Связываясь с CD44-рецептором, ХС может модулировать такие транскрипционные факторы, как ядерный фактор κB (NF- κB), блокируя, таким образом, провоспалительные сигнальные пути со снижением уровня регуляции таргетных генов *ADAMTS*, матриксных металлопротеиназ, интерлейкина 1β и iNOS [9].

ГА пенетрирует в клетки с помощью механизма транспорта глюкозы, фосфорилируется в ГА фосфат, который последовательно проходит гексозаминовый биосинтетический путь, образуя N-ацетилглюкозамин, представляющий собой, с одной стороны, субстрат для синтеза протеогликанов, гликолипидов и гликопротеинов, а с другой — субстрат для ацилирования протеина. Существует предположение, что эффект ГА обусловлен его способностью к ацилированию протеинов, прежде всего киназ (JNK, p38 и IKK α). Эта протеиновая модификация конкурирует с фосфорилицией за утилизацию некоторых аминокислотных участков, и, как следствие, ГА уменьшает транслокацию NF- κB и отменяет транскрипцию протеолитических и провоспалительных таргетных генов. Возможно, некоторые различия в механизмах действия ХС и ГА могут объяснить более выраженную эффективность комбинации ХС и ГА по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Еще одно преимущество этих препаратов заключается в возможности снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты НР, связанных с использованием НПВП.

В последнее время появились доказательства влияния такой комбинации на прогрессирование ОА. В недавнем исследовании J. Martel-Pelletier и соавт. [7] показали, что при назначении комбинации ХС и ГА через 24 мес по данным МРТ потеря объема хряща была меньше, чем при отсутствии такого лечения. Авторы считают, что комбинация ХС и ГА замедляет прогрессирование ОА, т. е. обладает структурно-модифицирующим эффектом, который определяется на МРТ и не выявляется при рентгенографии. Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности ГА, ХС и их комбинации, проведенное в Австралии в течение 2 лет, показало, что комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение

суставной щели коленного сустава, т. е. обладает структурно-модифицирующим действием [8].

Наличие противовоспалительной и анальгетической эффективности комбинации ХС и ГА может быть полезно при лечении БНС с учетом роли воспаления в ее патогенезе, а структурно-модифицирующие свойства могут реализовываться при поражении фасеточных суставов, которое может быть одним из факторов, определяющих возникновение БНС.

Мы провели многоцентровое открытое наблюдательное проспективное исследование эффективности комбинации ХС и ГА (Арта®) при лечении неспецифической БНС в амбулаторной практике 22 городов России (46 центров).

Материал и методы

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет, имеющие БНС, длительностью ≥ 12 нед с интенсивностью >4 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подписавшие информированное согласие. К критериям исключения относились, прежде всего, наличие фибромиалгии и дегенеративного спондилолистеза, а также аллергической реакции на хондропротекторы в анамнезе; активный неопластический процесс; диагноз злокачественного новообразования в течение последних 3 лет; болезнь Педжета; алкогольная и наркотическая зависимость; тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты исследования или безопасность больного. Пациент не рандомизировался, если он участвовал в других исследованиях в течение последних 30 дней либо принимал антиконвульсанты, антидепрессанты, барбитураты, анксиолитики, миорелаксанты менее чем за 24 ч до исследования либо парацетамол, НПВП или опиаты в течение 3 ч перед включением в исследование. Всем больным назначался препарат Арта® (комбинация 500 мг ГА гидрохлорида и 500 мг ХС, Unipharm Inc.) согласно инструкции: первые 3 нед — по 1 таблетке 3 раза в день, затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 мес на фоне стандартной терапии БНС (НПВП).

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли при движении и в покое по ВАШ. В качестве дополнительных критериев эффективности учитывали индекс Освестри (индекс нетрудоспособности из-за боли в спине), общую оценку эффективности лечения больным и врачом (1–5 баллов), суточную потребность в НПВП.

Всего был рандомизирован 9761 больной (популяция intent-to-treat — ИТТ); закончили исследование — 8546 (популяция per protocol — РР). Выбыли из исследования 95 пациентов: из-за развития НР — 85, из-за неэффективности лечения — 9 и один — по не медицинским причинам.

Среди включенных в исследование больных преобладали женщины (67,1%), с небольшой избыточной массой тела, интенсивной продолжительной БНС и с довольно высоким индексом Освестри (табл. 1). Средний возраст больных составил около 52 лет.

Результаты и обсуждение

Анализ ИТТ- и РР-популяций показал сходные результаты по уменьшению боли в покое ($5,2 \pm 1,9$ в начале исследования и $1,4 \pm 1,6$ после 3 мес лечения; $p < 0,0001$) и боли при движении ($6,8 \pm 1,6$ и $2,2 \pm 1,8$ соответственно;

Таблица 1 Клиническая характеристика больных (популяции ITT и PP)

Параметры	Популяция ITT	Популяция PP
Общее число больных, n	9761	8546
Женщины, %	67,1	67,4
Мужчины, %	32,9	32,6
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	52,1 [50,9; 55,3]	52,3 [50,8; 56,3]
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,4 [25,2; 28,5]	27,5 [25,4; 29,0]
Длительность боли в спине, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,8 [27,5; 33,1]	31,8 [27,7; 33,2]
Интенсивность боли, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,1 [5,4; 6,5]	6,1 [5,8; 6,6]
Боль в покое, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [4,2; 5,6]	5,1 [4,0; 5,6]
Боль при движении, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [5,0; 7,1]	6,7 [5,1; 6,9]
Опросник Освестри, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,4 [25,1; 27,5]	20,9 [18,2; 24,2]

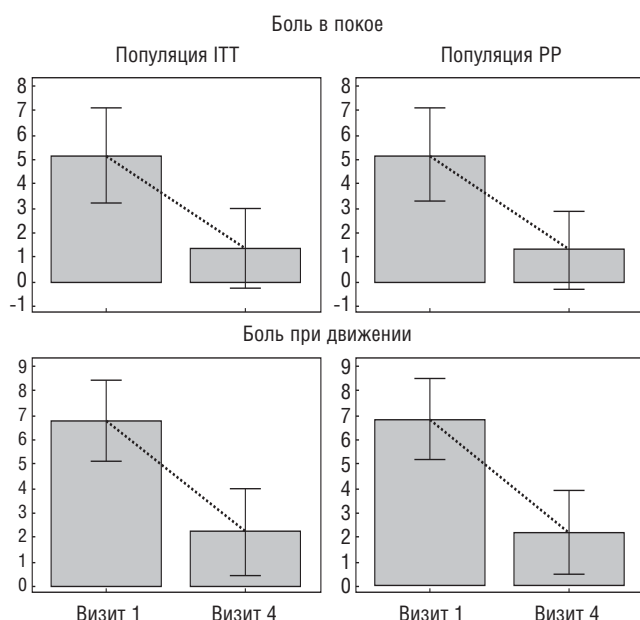


Рис. 2. Динамика боли в покое и при движении

Таблица 2 Оценка эффективности лечения, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Популяция ITT	Популяция PP
Оценка эффективности врачом	4,35 [3,9; 4,6]	4,35 [3,9; 4,6]
Оценка эффективности пациентом	4,31 [4,0; 4,7]	4,31 [3,9; 4,8]

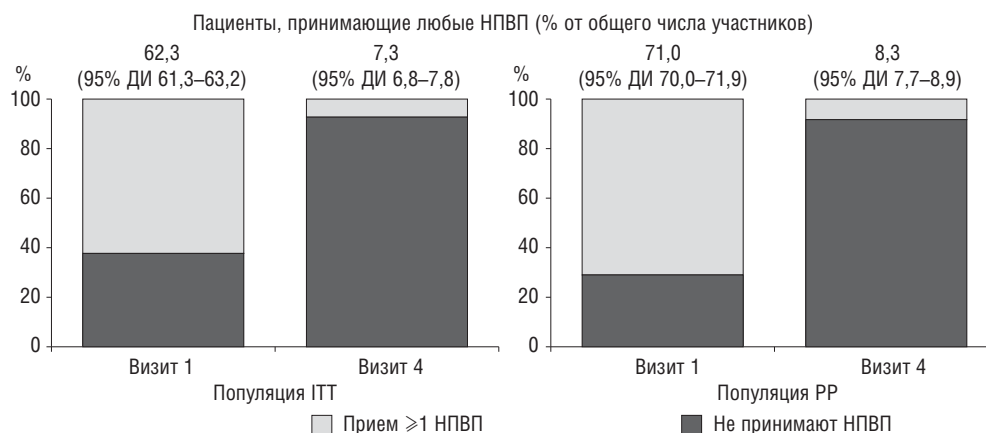


Рис. 3. Суточная потребность в НПВП

$p < 0,0001$; рис. 2). Индекс Освестри за этот период уменьшился почти на 75% (с $21,1 \pm 9,7$ до $5,3 \pm 6,0$; $p < 0,0001$ для ITT-популяции и с $21,3 \pm 9,7$ до $5,4 \pm 6,0$ — для PP-популяции; $p < 0,0001$).

Оценка эффективности лечения врачом и пациентом тоже показала сходные результаты и составила в среднем 4,3 балла из 5 возможных (табл. 2).

Чрезвычайно интересными оказались данные по анальгетическому действию препарата. В начале исследования для купирования боли различные НПВП принимали 62,3% больных, через 3 мес — только 7,3% ($p < 0,0001$; рис. 3). Об анальгетическом эффекте комбинации ХС и ГА сообщалось ранее. Так, в исследовании, проведенном в США [6], было отмечено, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью. Совсем недавно показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 мес лечения больных ОА коленных суставов [11]. Наши данные тоже свидетельствуют о выраженном влиянии комбинации ХС и ГА на БНС.

НР наблюдались у 451 (7%) больного, в основном со стороны ЖКТ (табл. 3), но только 85 пациентов выбыли из исследования из-за развития НР: у 73 из них отмечалась диспепсия, у 4 — обострение сердечно-сосудистых заболеваний и у 8 — обострение других заболеваний. Следует отметить, что возникновение НР со стороны ЖКТ могло быть связано с сопутствующим приемом НПВП, поскольку предыдущие исследования показали хорошую переносимость комбинации ХС и ГА.

Таблица 3 НР у пациентов, включенных в исследование, n (%)

НР	Популяция ITT	Популяция PP
Язва	0	0
Диспепсия	365 (3,7)	188 (2,2)
ИБС	2 (0,02)	0
ССЗ	34 (0,35)	19 (0,22)
Другое	50 (0,51)	19 (0,22)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таким образом, в условиях многоцентрового открытого наблюдательного исследования установлена эффективность комбинации ХС и ГА при лечении неспецифической БНС: препарат уменьшал боль при движении и в покое, улучшал функциональный статус, снижал суточную потребность в НПВП. Больные и врачи высоко оценивали эффективность лечения. Отмечалась также хо-

рошая переносимость комбинации ХС и ГА. И хотя проведенное исследование было открытым и неконтролируемым, большой объем выборки, по-видимому, может отчасти компенсировать эти недостатки. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинация ХС и ГА может быть перспективным средством для лечения БНС, и доказывают целесообразность ее изучения в рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных исследованиях.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. Врач. 2002;4:15-9 [Nasonov EL. Pain in the pathology of the musculoskeletal system. *Vrach*. 2002;4:15-9 (In Russ.)].
2. Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:968-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428
3. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147:478-91. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006
4. American Society of Anesthesiologist Task Force on Chronic Pain Management, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2010;112:810-33.
5. Roelofs P, Deyo R, Koes B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.cd000396.pub3
6. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771
7. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-20390
8. Fransen M, Agaltis M, Nair L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954
9. Jomphe C, Gabriac M, Hale TM, et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor- κ B in interleukin-1 β -stimulated chondrocytes. *Bas Clin Pharm Toxicol*. 2007;102:59-65. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00158.x
10. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792

Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител

Гусева И.А.¹, Демидова Н.В.¹, Сорока Н.Е.², Лучихина Е.Л.¹,
Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.¹, Лукина Г.В.¹, Федоренко Е.В.¹,
Аронова Е.С.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Трофимов Д.Ю.², Каратеев Д.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ЗАО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология»; ³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²109383 Москва, ул. Гурьянова, 83, корп. 1; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²ЗАО «DNA Technology Research-and-Production Firm»; Moscow, Russia;
³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²83, Guryanov St., Build. 1, Moscow 109383; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Ирина Анатольевна Гусева;
irrgus@yandex.ru

Contact: Irina Guseva;
irrgus@yandex.ru

Поступила 10.07.15

Цель исследования — изучить распределение генотипов и аллелей генов *PTPN22*, *TNFAIP3*, *CTLA4*, *TNFA*, *IL6*, *IL6R*, *IL10*, *MCPI*, *ICAM1* у больных ревматоидным артритом (РА) и в контрольной группе здоровых лиц и оценить их значимость в качестве молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к развитию РА. Проанализировать корреляцию включенных в исследование полиморфизмов генов с продукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и IgM ревматоидного фактора (РФ).

Материал и методы. Исследование проведено в рамках программы «Ранний артрит: диагностика, исход, критерии, активное лечение (РАДИКАЛ)». В проспективное наблюдение включены 122 пациента с достоверным диагнозом РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., с длительностью заболевания ≤2 лет, причем 73 (59,8%) пациента взяты под наблюдение в первые 6 мес после появления признаков заболевания. Позитивность по АЦЦП и IgM РФ выявлена у 74 (60,7%) и 81 (66,5%) пациентов соответственно. Контролем служили 314 здоровых доноров крови. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у больных и лиц контрольной группы изучено распределение полиморфных вариантов генов *PTPN22* (+1858 С >Т, rs2476601), *TNFAIP3* (rs675520, rs6920220, rs10499194), *CTLA4* (+49А >G, rs231775), *TNFA* (-308А >G, rs1800629), *IL6* (-174G >C, rs1800795), *IL6R* (+358А >C, rs18192284), *IL10* (-592А >C, rs1800872, -1082 А >G, rs1800896), *MCPI/CCL2* (+2518А >G, rs1024611), *ICAM1* (721G >А, rs1799969).

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ выявил ассоциативную связь полиморфизмов генов *PTPN22* (+1858 С >Т, rs2476601) и *TNFAIP3* (rs675520, rs10499194) с риском развития РА: отношение шансов (ОШ) 1,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–2,3, p=0,05; ОШ=1,5 (95% ДИ 1,1–2,0), p=0,02; ОШ=0,5 (95% ДИ 0,4–0,8), p=0,01, соответственно. Кроме того, была выявлена тенденция к положительной ассоциативной связи полиморфизма rs6920220 гена *TNFAIP3* и полиморфизма rs18192284 гена *IL6R* с предрасположенностью к развитию РА (p=0,056). Полиморфизмы генов *IL6* (rs1800795), *IL10* (rs1800872, rs1800896), *MCPI/CCL2* (rs1024611), *ICAM1* (rs1799969) не были ассоциированы с риском развития РА. Анализ данных после стратификации больных по АЦЦП- и РФ-статусу (бинарная переменная) показал, что ни один из изученных полиморфизмов не был ассоциирован со статусом по РФ. В то же время для полиморфизмов rs2476601 гена *PTPN22*, rs675520 гена *TNFAIP3*, rs10499194 гена *TNFAIP3* и rs1800629 гена *TNFA* была выявлена статистически достоверная ассоциативная взаимосвязь со статусом по АЦЦП (бинарная переменная). Уровень АЦЦП как количественная переменная был статистически значимо ассоциирован с полиморфизмами генов *CTLA4* (rs231775), *TNFA* (rs1800629) в дозозависимой манере (p=0,025 и p=0,015 соответственно). Была выявлена выраженная тенденция к взаимосвязи уровня АЦЦП и полиморфизма гена *IL6R* (p=0,07). Полиморфизмы генов *IL6* (rs1800795), *IL10* (rs1800872, rs1800896), *MCPI/CCL2* (rs1024611), *ICAM1* (rs1799969) не коррелировали со статусом по АЦЦП (бинарная и количественная переменные).

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о вкладе ряда генов в патогенез РА в целом как нозологической единицы, а также об их участии в развитии двух субтипов РА: АЦЦП-позитивного и АЦЦП-негативного. Взаимосвязь продукции IgM РФ с полиморфизмами изученных генов не была выявлена. Полученные данные свидетельствуют, по-видимому, о различных механизмах образования аутоантител (АЦЦП и IgM РФ) при РА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; полиморфизмы генов; однонуклеотидный полиморфизм; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ревматоидный фактор.

Для ссылки: Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):21–30.

INVESTIGATION OF CANDIDATE GENE POLYMORPHISMS IN AN IMMUNE RESPONSE AS MARKERS FOR THE RISK OF DEVELOPING RHEUMATOID ARTHRITIS AND PRODUCING AUTOANTIBODIES

Guseva I.A.¹, Demidova N.V.¹, Soroka N.E.², Luchikhina E.L.¹, Novikov A.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Lukina G.V.¹, Fedorenko E.V.¹, Aronova E.S.¹, Samarkina E.Yu.¹, Trofimov D.Yu.², Karateev D.E.¹, Nasonov E.L.^{1,3}

Objective: to investigate the distribution of the genotypes and alleles of the *PTPN22*, *TNFAIP3*, *CTLA4*, *TNFA*, *IL6*, *IL6R*, *IL10*, *MCPI*, and *ICAM1* genes in patients with rheumatoid arthritis (RA) and in the control group of healthy individuals, to estimate their significance as molecular genetic markers for predisposition to RA; and to analyze the correlation between the gene polymorphisms included in the study and the production of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCPA) and IgM rheumatoid factor (RF).

Subjects and methods. The investigation was conducted within the framework of the «Early arthritis: Diagnosis, outcome, criteria, active treatment program». The prospective follow-up study included 122 patients with RA fulfilling the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria; with disease duration of ≤ 2 years. 73 (59.8%) patients were included during the first 6 months after the onset of the disease. 74 (60.7%) and 81 (66.5%) patients were found to be

positive for ACCPA and IgM RF, respectively. 314 healthy blood donors served as a control group. A real-time polymerase chain reaction was used in the patients and control individuals to study the distribution of the polymorphic variants of *PTPN22* (+1858 C>T, rs2476601), *TNFAIP3* (rs675520, rs6920220, rs10499194), *CTLA4* (+49A>G, rs231775), *TNFA* (-308A>G, rs1800629), *IL6* (-174G>C, rs1800795), *IL6R* (+358A>C, rs8192284), *IL10* (-592A>C, rs1800872, -1082 A>G, rs1800896), *MCPI/CCL2* (+2518A>G, rs1024611), and *ICAM1* (721G>A, rs1799969) genes.

Results and discussion. This analysis revealed an association of *PTPN22* (+1858 C>T, rs2476601) and *TNFAIP3* (rs675520, rs10499194) polymorphisms with the risk of RA (odds ratio (OR), 1.5; 95% confidence interval (CI), 1.0–2.3; $p = 0.05$; OR, 1.5; 95% CI, 1.1–2.0; $p = 0.02$; OR, 0.5; 95% CI, 0.4–0.8; $p = 0.01$, respectively). Further, there was a tendency towards a positive association of *TNFAIP3* (rs6920220) and *IL6R* (rs8192284) polymorphisms with a predisposition to RA ($p = 0.056$). *IL6* (rs1800795), *IL10* (rs1800872, rs1800896), *MCPI/CCL2* (rs1024611), and *ICAM1* (rs1799969) polymorphisms were not associated with the risk of RA. An analysis of the findings after patient stratification by ACCPA and IgM RF (a binary variable) showed that none of the polymorphisms in question was associated with RF state. At the same time, *PTPN22* (rs2476601), *TNFAIP3* (rs675520), *TNFAIP3* (rs10499194), and *TNFA* (rs1800629) polymorphisms were found to be significantly related to ACCPA state (a binary variable). The level of ACCPA as a quantitative variable was statistically significantly associated with *CTLA4* (rs231775) and *TNFA* (rs1800629) polymorphisms in a dose-dependent fashion ($p = 0.025$ and $p = 0.015$, respectively). There was a marked tendency towards an association of ACCPA levels and *IL6R* gene polymorphism ($p = 0.07$). *IL6* (rs1800795), *IL10* (rs1800872, rs1800896), *MCPI/CCL2* (rs1024611), and *ICAM1* (rs1799969) polymorphisms were not correlated with ACCPA state (binary and quantitative variables).

Conclusion. The findings suggest that a number of genes are implicated in the pathogenesis of RA and that they are involved in the development of ACCPA-positive and ACCPA-negative RA subtypes. No relationship was found between the production of IgM RF and the polymorphisms of the genes under study. The findings suggest that there appears to be different mechanisms for the formation of autoantibodies (ACCPA and IgM RF) in RA.

Keywords: early rheumatoid arthritis; gene polymorphisms; single-nucleotide polymorphism; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid factor.

For reference: Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Investigation of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):21–30 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-21-30>

Ревматоидный артрит (РА) — комплексное хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее приблизительно 0,5–1% населения во всем мире. РА характеризуется воспалением, прогрессирующим деструктивным поражением суставов, сопровождающимся артралгиями и функциональной недостаточностью [1]. Выявление предикторов течения заболевания на ранних стадиях, знание механизмов его развития являются базой для оптимального терапевтического воздействия на специфические мишени имеющимися лекарственными средствами и разработки в будущем новых терапевтических препаратов [2].

Этиология РА остается во многом неясной, однако он относится к большой группе мультифакторных заболеваний, при которых клинический фенотип чрезвычайно полиморфен и является результатом взаимодействия полигенной составляющей и факторов внешней среды. Почти 20 лет назад С.В. Вейанд и соавт. [3] предположили, что такой выраженный клинический полиморфизм может быть ассоциирован с генетической гетерогенностью. В настоящее время РА подразделяют на два подтипа болезни на основании наличия или отсутствия антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), причем получены доказательства детерминации двух субтипов РА генетическими факторами [4, 5].

Для идентификации генов/локусов чувствительности к заболеванию используют три основные стратегии: анализ ассоциаций генов-кандидатов, анализ сцепления в семьях и, с 2007 г., полногеномное исследование ассоциаций (GWAS — genome wide association studies), причем последняя стратегия оказалась наиболее плодотворной. Действительно, за 30 лет многочисленных исследований, начиная с 1978 г., когда была выявлена ассоциативная связь РА с антигенами *HLA-DR*, и до 2007 г. было выявлено еще лишь 4 гена, ассоциированных с РА: *PTPN22* и *CTLA4* — у лиц белой расы [6, 7], *PADI4* и *FCRL3* — у японцев [8, 9]. Результаты исследований по выявлению сцепления или ассоциативной связи РА с другими локусами генома человека, полученные в разных работах, носили противоречивый характер, что могло быть связано

с расхождениями по типу исследований и анализа, включением больных с разными формами болезни, различной длительностью заболевания, недостаточной мощностью исследования и т. д.

Проведенные за рубежом GWAS на материале десятков тысяч больных РА и здоровых лиц выявили десятки генных локусов предрасположенности к развитию РА, каждый из которых имеет незначительный эффект в общем риске заболевания (за исключением локуса *HLA-DRB1*, вклад которого составляет 30–40%) [GWAS catalogue, <http://www.genome.gov/GWASStudies>]. Среди выявленных в GWAS генов/локусов наиболее выраженная ассоциативная связь, кроме локуса *HLA-DRB1*, выявлена для генов *PTPN22* и *TNFAIP3*, функциональные полиморфизмы которых мы включили в наше исследование. Также выбраны для молекулярно-генетического тестирования полиморфизмы генов, кодирующих синтез ключевых белков иммунновоспалительных процессов. Характеристика включенных в исследование генов и их функция представлены в табл. 1.

Цель нашего исследования заключалась в изучении распределения аллелей и генотипов генов *PTPN22*, *TNFAIP3*, *CTLA4*, *TNFA*, *IL6*, *IL6R*, *IL10*, *MCPI*, *ICAM1* у больных РА и в контрольной группе здоровых лиц и оценке их значимости в качестве молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к развитию РА. Также проанализирована корреляция включенных в исследование полиморфизмов генов с продукцией АЦЦП и IgM ревматоидного фактора (РФ).

Материал и методы

Исследование проведено в рамках программы «Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение (РАДИКАЛ)». В проспективное наблюдение включены 122 пациента с достоверным диагнозом РА согласно критериям ACR 1987 г., с длительностью заболевания ≤ 2 лет. К моменту включения в исследование пациенты не получали базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды.

Таблица 1 Характеристика исследуемых генов и их функция

Ген/локализация на хромосоме	Название гена (англо- и русскоязычное)	SNP rs number*	Полиморфизм	Функция молекул
<i>PTPN22</i> /1p13.2	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type, 22; белок тирозин-фосфатаза, нерецепторный тип, 22	rs2476601	+1858 C>T	Белок лимфоид-специфическая фосфатаза (lymphoid-specific phosphatase – Lyp) экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах, дендритных клетках и натуральных (естественных) клетках-киллерах и опосредует негативную регуляцию Т-клеточного сигнального пути
<i>TNFAIP3</i> /6q23.3	Tumor necrosis factor-alpha-induced protein 3; протеин 3, индуцированный ФНО α	rs675520 rs6920220 rs10499194	Интрон T>C A>G T>C	Белок A20 (протеин 3) – негативный регулятор NF- κ B сигнального пути, контролирующего процесс транскрипции провоспалительных цитокинов
<i>CTLA-4</i> /2q33.2	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4	rs231775	+49A>G	Белок на клеточной мембране Т-клеток, который негативно регулирует костимулирующий процесс между антиген-презентирующими клетками и Т-клетками
<i>TNFA</i> /6q21.33	Tumor necrosis factor alfa; ФНО α	rs1800629	-308A>G	Цитокин с провоспалительной активностью, один из главных активаторов канонического NF- κ B-сигнального пути
<i>IL6</i> /7p21	Interleukin 6; ИЛ6	rs1800795	-174G>C	Плейотропный цитокин с про- и противовоспалительной активностью
<i>IL6R</i> /1q21.3	Interleukin-6 receptor; рецептор для ИЛ6	rs8192284	+358A>C	Рецептор-альфа для цитокина ИЛ6
<i>IL10</i> /1q31-q32	Interleukin 10; ИЛ10	rs 1800872 rs 1800896	-592A>C -1082 A>G	Цитокин с противовоспалительной активностью
<i>MCP1</i> /17q12	Monocyte chemotactic protein 1; моноцитарный хемоаттрактантный белок 1	rs1024611	-2518 A>G	Белок, рекрутирующий моноциты, дендритные клетки и Т-клетки памяти к месту воспаления
<i>ICAM</i> /19p13.2	Intercellular adhesion molecule 1; молекула межклеточной адгезии 1	rs1799969	721G>A	Гликопротеин – медиатор воспаления, обеспечивает адгезию иммунных клеток к сосудистому эндотелию с последующей их миграцией в очаг воспаления

Примечание. * – reference SNP ID number (rs) – идентификационный номер искомого SNP в базе данных NCBI (National Center for Biotechnology information). ФНО α – фактор некроза опухоли α , ИЛ – интерлейкин.

Контролем служили 314 здоровых доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Подавляющее большинство больных и здоровых лиц проживали в Москве и Московской области и идентифицировали себя как русских.

Определение концентрации АЦЦП проводилось иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield Diagnostic Ltd. (Великобритания) согласно инструкции фирмы-производителя, верхняя граница нормы (ВГН) – 5 Ед/мл. Больные с уровнем продукции АЦЦП >5 Ед/мл были отнесены в группу АЦЦП-позитивных лиц, с уровнем продукции $\leq$ 5 Ед/мл – в группу АЦЦП-негативных.

Определение IgM РФ проводилось методом иммунонефелометрии на автоматическом анализаторе BN-100 (Dade Behring, Германия), ВГН – 15 МЕ/л. Больные с уровнем продукции IgM РФ >15 МЕ/л были отнесены в группу РФ-позитивных лиц, с уровнем продукции $\leq$ 15 МЕ/л – в группу РФ-негативных лиц.

Геномная ДНК была выделена методом солевой экстракции с использованием натрия хлорида.

У больных и лиц контрольной группы изучено распределение полиморфных вариантов генов *PTPN22* (+1858 C>T, rs2476601), *TNFAIP3* (rs675520, rs6920220, rs10499194), *CTLA4* (+49A>G, rs231775), *TNFA* (-308A>G, rs1800629), *IL6* (-174G>C, rs1800795), *IL6R* (+358A>C, rs8192284), *IL10* (-592A>C, rs1800872, -1082 A>G, rs1800896), *MCP1/CCL2* (+2518A>G, rs1024611), *ICAM1* (721G>A, rs1799969).

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ, PCR-RT) в различных модификациях с использованием оригинальных сиквенса-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцент-

ными метками (НПФ «ДНК-Технология», Россия), автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия) [10]. При проверке работоспособности созданных тест-систем в качестве референсного метода определения генотипа образцов использовали автоматическое секвенирование ДНК по Сэнгеру с применением секвенатора ABI PRISM®310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Статистический анализ проводился с использованием версии 17.0 статистической программы SPSS и версии 7 программы Epi Info. Различия в распределении аллелей и генотипов между группами и подгруппами оценивали по величине критерия независимости χ^2 . Для оценки меры риска развития болезни вычисляли показатель отношение шансов (ОШ; odds ratio) с подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ; Confidence Intervals, CI). Продукция аутоантител при статистической обработке результатов рассматривалась либо как бинарная переменная (позитивность и негативность), либо как непрерывная количественная переменная с асимметричным распределением вариаций. Взаимосвязь бинарных переменных продукции аутоантител с полиморфизмами генов оценивали в логистическом регрессионном анализе. Учитывая ненормальное распределение значений уровней АЦЦП и РФ, данные были представлены как медиана и межквартильный размах (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни, при сравнении трех и более независимых выборок – критерий Краскела–Уоллеса. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Обследовано 122 пациента (21 мужчина, 101 женщина). Возраст больных варьировал от 18 до 72 лет и в среднем составил $48,9 \pm 13,4$ года. Средняя продолжительность заболевания на момент включения в исследование составляла $7,5 \pm 6,1$ мес (от 1,5 до 24 мес), причем 73 (59,8%) пациента взяты под наблюдение в первые 6 мес после появления признаков заболевания. Позитивность по АЦЦП

и IgM РФ выявлена у 74 (60,7%) и 81 (66,5%) пациентов соответственно.

Ассоциация полиморфизмов генов с риском развития ревматоидного артрита. Распределение генотипов и аллелей включенных в исследование полиморфных вариантов генов в группе больных РРА и контрольной группе представлено в табл. 2. Выявлена ассоциативная связь полиморфизмов генов *PTPN22* (+1858C >T, rs2476601)

Таблица 2 Частоты генотипов и аллелей включенных в исследование полиморфных вариантов генов в группе больных ранним РА в целом, стратифицированной по АЦЦП-статусу, а также контрольной группе

Генотипы и аллели	Контроль, n (%)	РРА, n (%)	РРА АЦЦП+, n (%)	РРА АЦЦП-, n (%)	ОШ (95% ДИ) РРА vs контроль	ОШ (95% ДИ) РРА (АЦЦП+) vs контроль	ОШ (95% ДИ) РРА(АЦЦП-) vs контроль	РРА (АЦЦП+) vs РРА (АЦЦП-)
<i>PTPN22</i> rs2476601	n=314	n=122	n=74	n=48				
C/C	246 (78,3)	87 (71,3)	51 (68,9)	36 (75,0)	p=0,1	p=0,04	p=0,6	p=0,6
C/T	64 (20,3)	30 (24,6)	19 (25,7)	11 (22,9)				
T/T	4 (1,4)	5 (4,1)	4 (5,4)	1 (2,1)				
	2n=628	2n=244	2n=148	2n=96				
C	556 (88,5)	204 (83,6)	121 (81,8)	83 (86,5)	1,5 (1,0-2,3) p=0,05	1,7 (1,1-2,8) p=0,03	p=0,6	p=0,4
T	72 (11,5)	40 (19,4)	27 (18,2)	13 (13,5)				
<i>TNFAIP3</i> rs675520	n=308	n=122	n=74	n=48				
G/G	75 (24,3)	20 (16,4)	13 (17,5)	7 (14,6)	p=0,04	p=0,2	p=0,06	p=0,7
G/A	162 (52,6)	61 (50,0)	38 (51,4)	23 (47,9)				
A/A	71 (23,1)	41 (33,6)	23 (31,1)	18 (37,5)				
	2n=616	2n=244	2n=148	2n=96				
G	312 (50,6)	101 (41,4)	64 (43,2)	37 (38,5)	1,5 (1,1-2,0) p=0,02	1,3 (0,9-2,0) p=0,1	1,6 (1,1-2,5) p=0,03	p=0,5
A	304 (49,4)	143 (58,6)	84 (56,8)	59 (61,5)				
<i>TNFAIP3</i> rs6920220	n=309	n=122	n=74	n=48				
G/G	209 (67,6)	74 (60,7)	43 (58,1)	31 (64,6)	p=0,4	p=0,2	p=0,9	p=0,6
G/A	86 (27,9)	40 (32,8)	25 (33,8)	15 (31,3)				
A/A	14 (4,5)	8 (6,5)	6 (8,1)	2 (4,1)				
	2n=618	2n=244	2n=148	2n=96				
G	504 (81,6)	188 (77,0)	111 (75,0)	77 (80,2)	1,3 (0,9-1,9) p=0,1	1,4 (0,9-2,3) p=0,07	1,1 (0,6-1,9) p=0,7	p=0,4
A	114 (18,4)	56 (23,0)	37 (25,0)	19 (19,8)				
<i>TNFAIP3</i> rs10499194	n=309	n=122	n=74	n=48				
C/C	150 (48,5)	77 (63,1)	46 (62,2)	31 (64,6)	p=0,03	p=0,1	p=0,08	p=0,3
C/T	128 (41,5)	39 (32,0)	26 (35,1)	13 (27,1)				
T/T	31 (10,0)	6 (4,9)	2 (2,7)	4 (8,3)				
	2n=618	2n=244	2n=148	2n=96				
C	428 (69,3)	193 (79,1)	118 (79,7)	75 (78,1)	0,6 (0,4-0,8) p=0,004	0,6 (0,4-0,9) p=0,01	0,6 (0,4-1,1) p=0,07	p=0,4
T	190 (30,7)	51 (20,9)	30 (20,3)	21 (21,9)				
<i>CTLA4</i> rs231775	n=301	n=122	n=74	n=48				
A/A	105 (34,9)	40 (32,8)	20 (27,1)	20 (41,7)	p=0,3	p=0,2	p=0,1	p=0,2
A/G	143 (47,5)	66 (54,1)	41 (58,6)	25 (52,1)				
G/G	53 (17,8)	16 (13,1)	13 (14,3)	3 (6,2)				
	2n=602	2n=244	2n=148	2n=96				
A	353 (58,6)	146 (59,6)	81 (54,7)	65 (67,7)	0,9 (0,7-1,3) p=0,7	1,2 (0,8-1,7) p=0,3	0,6 (0,4-1,1) p=0,09	p=0,04
G	249 (41,4)	98 (40,2)	67 (45,3)	31 (32,3)				
<i>TNFA</i> rs1800629	n=301	n=122	n=74	n=48				
G/G	220 (73,1)	89 (73,0)	55 (74,3)	34 (70,8)	p=0,5	p=0,7	p=0,03	p=0,09
G/A	78 (25,9)	30 (24,6)	19 (25,7)	11 (22,9)				
A/A	3 (1,0)	3 (2,5)	0	3 (6,3)				
	n=602	2n=244	2n=148	2n=96				
G	518 (86,0)	208 (85,2)	129 (87,2)	79 (82,3)	p=0,7	p=0,7	p=0,3	p=0,2
A	84 (14,0)	36 (14,8)	19 (12,8)	17 (17,7)				

Генотипы и аллели	Контроль, n (%)	PPA, n (%)	PPA АЦЦП+, n (%)	PPA АЦЦП-, n (%)	ОШ (95%ДИ) PPA vs контроль	ОШ (95%ДИ) PPA (АЦЦП+) vs контроль	ОШ (95%ДИ) PPA(АЦЦП-) vs контроль	PPA (АЦЦП+) vs PPA (АЦЦП-)
IL6	n=301	n=122	n=74	n=48				
rs1800795								
G/G	85 (28,3)	40 (32,8)	23 (31,1)	17 (35,4)	p=0,9	p=0,6	p=0,4	p=0,4
G/C	162 (53,8)	62 (50,8)	41 (55,4)	21 (43,8)				
C/C	54 (17,9)	20 (16,4)	10 (13,5)	10 (20,8)				
	n=602	2n=244	2n=148	2n=96				
G	332 (55,1)	142 (58,2)	87 (58,9)	55 (57,3)	p=0,4	p=0,4	p=0,7	p=0,8
C	270 (44,9)	102 (41,8)	61 (41,2)	41 (42,7)				
IL6R	n=187	n=122	n=74	n=48				
rs8192284								
A/A	89 (47,7)	45 (36,9)	26 (35,1)	19 (39,5)	p=0,056	p=0,06	p=0,2	p=0,7
A/C	65 (34,8)	59 (48,4)	36 (48,6)	23 (48,0)				
C/C	33 (17,5)	18 (14,8)	12 (16,3)	6 (12,5)				
	2n=374	2n=244	2n=148	2n=96				
A	243 (65,0)	149 (61,1)	88 (59,5)	61 (63,5)	p=0,3	p=0,2	p=0,7	p=0,5
C	131 (35,0)	95 (38,9)	60 (40,5)	35 (36,5)				
IL10	n=301	n=122	n=74	n=48				
rs1800872								
C/C	178 (59,1)	69 (56,6)	41 (55,4)	28 (58,3)	p=0,7	p=0,7	p=0,9	p=0,8
C/A	109 (36,2)	49 (40,2)	30 (40,5)	19 (39,6)				
A/A	14 (4,7)	4 (3,3)	3 (4,1)	1 (2,1)				
	2n=602	2n=244	2n=148	2n=96				
C	465 (77,2)	187 (76,6)	112 (75,7)	75 (78,1)	p=0,8	p=0,8	p=0,8	p=0,7
A	137 (22,8)	57 (23,4)	36 (24,3)	21 (21,9)				
IL10	n=300	n=122	n=74	n=48				
rs1800896								
A/A	94 (31,3)	37 (30,3)	21 (28,3)	16 (33,3)	p=0,3	p=0,5	p=0,5	p=0,8
G/A	153 (51,0)	69 (56,6)	42 (56,8)	27 (56,3)				
G/G	53 (17,7)	16 (13,1)	11 (14,9)	5 (10,4)				
	2n=600	2n=244	2n=148	2n=96				
G	341 (56,8)	143 (58,6)	84 (56,8)	59 (61,5)	p=0,5	p=0,8	p=0,4	p=0,6
A	259 (43,2)	101 (41,4)	64 (43,2)	37 (38,5)				
MCP1	n=207	n=122	n=74	n=48				
rs1024611								
A/A	112 (54,1)	66 (54,1)	41 (55,4)	25 (52,1)	p=0,9	p=1,0	p=0,8	p=0,8
A/G	78 (37,7)	47 (38,5)	27 (36,5)	20 (41,7)				
G/G	17 (8,2)	9 (7,4)	6 (8,1)	3 (6,2)				
	2n=414	2n=244	2n=148	2n=96				
A	302 (72,9)	179 (73,4)	109 (73,6)	70 (72,9)	p=0,9	p=0,9	p=1,0	p=0,9
G	112 (27,1)	65 (26,6)	39 (26,3)	26 (27,1)				
ICAM1	n=184	n=122	n=74	n=48				
rs1799969								
G/G	133 (72,3)	83 (68,0)	52 (70,3)	31 (64,6)	p=0,5	p=0,3	p=0,5	p=0,6
G/A	50 (27,2)	37 (30,3)	20 (27,0)	17 (35,4)				
A/A	1 (0,5)	2 (1,6)	2 (2,7)	0				
	2n=374	2n=244	2n=148	2n=96				
G	316 (85,7)	203 (83,2)	124 (83,8)	79 (82,3)	p=0,4	p=0,5	p=0,4	p=0,9
A	52 (14,1)	41 (16,8)	24 (16,2)	17 (17,7)				

Примечание. PPA – ранний РА; n – число исследованных лиц, 2n – число хромосом у исследованных лиц.

и *TNFAIP3* (rs675520, rs10499194) с чувствительностью к развитию РА.

Риск развития РА у носителей гомозиготного генотипа ТТ гена *PTPN22* был в 3,3 раза выше по сравнению с носителями генотипов СС и СТ, хотя различия не достигали статистически значимого уровня [ОШ=3,3 (95% ДИ 0,9–12,5); p=0,1]. Аллель Т значительно чаще встречалась в группе больных РА, чем в контроле [ОШ=1,5 (95% ДИ 1,0–2,3); p=0,05].

Полиморфизм rs675520 гена *TNFAIP3* был статистически значимо ассоциирован с риском развития РА. Генотип АА и аллель А статистически достоверно чаще встречались в группе РА, чем в контрольной группе [ОШ=1,7 (95%

ДИ 1,1–2,7); p=0,04 и ОШ=1,5 (95% ДИ 1,1–2,0); p=0,02 соответственно]. Напротив, полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* был ассоциирован со сниженным риском развития РА. Носители хотя бы одной мутантной аллели Т (генотипы С/Т и ТТ) статистически значимо реже выявлялись среди больных РА (36,9%), чем в контрольной группе (51,5%) [ОШ=0,5 (95% ДИ 0,4–0,8); p=0,01]. Аллель Т с еще более высоким уровнем статистической значимости была ассоциирована со сниженным риском развития РА [ОШ=0,6 (95% ДИ 0,4–0,8); p=0,004].

Кроме того, была выявлена тенденция к положительной ассоциативной связи полиморфизма rs6920220 гена

TNFAIP3 и полиморфизма rs8192284 гена *IL6R* с предрасположенностью к развитию РА.

Полиморфизмы генов *IL6* (rs1800795), *IL10* (rs1800872, rs1800896), *MCPI/CCL2* (rs1024611), *ICAM1* (rs1799969) не были ассоциированы с риском развития РА.

Ассоциация полиморфизмов генов с продукцией аутоантител у больных ревматоидным артритом. Все больные были стратифицированы по АЦЦП- и РФ-статусу (бинарная переменная; см. табл. 2).

Проведенный анализ показал, что ни один из изученных полиморфизмов не был ассоциирован с серопозитивностью по РФ.

В то же время для полиморфизмов rs2476601 гена *PTPN22*, rs675520 гена *TNFAIP3*, rs10499194 гена *TNFAIP3* и rs1800629 гена *TNFA* была выявлена статистически достоверная ассоциативная взаимосвязь со статусом по АЦЦП. Так, полиморфизмы rs2476601 гена *PTPN22* и rs10499194 гена *TNFAIP3* были ассоциированы с АЦЦП-позитивным РА, а полиморфизмы rs675520 гена *TNFAIP3* и rs1800629 гена *TNFA* — с АЦЦП-негативным РА. Для полиморфизмов rs6920220 гена *TNFAIP3* и rs8192284 гена *IL6R* была выявлена выраженная тенденция к ассоциативной взаимосвязи с риском развития АЦЦП-позитивного РА.

Кроме того, было выявлено выраженное статистически значимое различие в распределении аллелей А и G гена *CTLA4* в подгруппах АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов ($p=0,04$). Самый высокий уровень АЦЦП был выявлен у 16 носителей гомозиготного мутантного генотипа GG (100,0 [19,1; 100,0] Ед/мл), более низкие значения — у 66 носителей генотипа AG (32,6 [0,5; 100,0] Ед/мл) и самые низкие значения — у 40 носителей гомозиготного генотипа «дикого» типа AA (2,9 [0,4; 97,5] Ед/мл; $p=0,025$; см. рисунок, а).

Носители гомозиготного «мутантного» генотипа AA гена *TNFA* достоверно чаще выявлялись в группе АЦЦП-негативного, чем АЦЦП-позитивного РА ($p=0,03$). Влияние генотипов на АЦЦП носило дозозависимый эффект: самый высокий уровень АЦЦП был выявлен у 89 носителей гомозиготного генотипа «дикого» типа GG (35,7 [1,0; 100,0] Ед/мл), более низкие значения — у 30 носителей генотипа GA (16,4 [0,4; 100,0] Ед/мл) и самые низкие значения — у трех носителей гомозиготного «мутантного» генотипа AA (0,1 Ед/мл; $p=0,015$; см. рисунок, б).

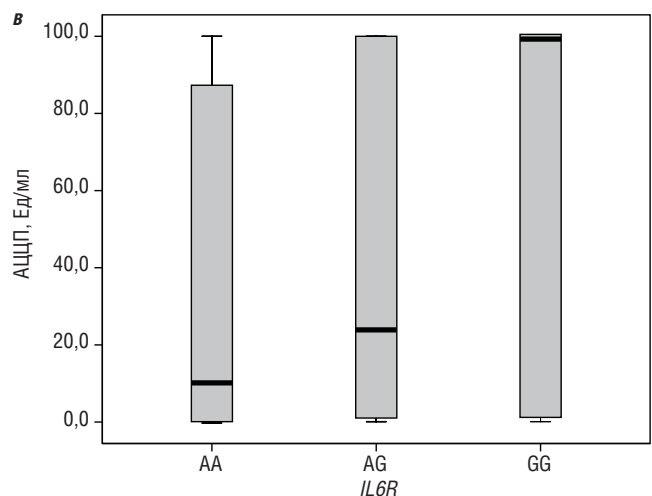
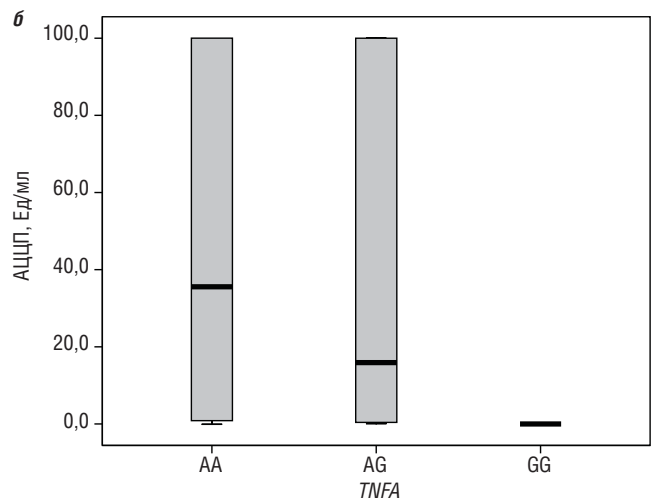
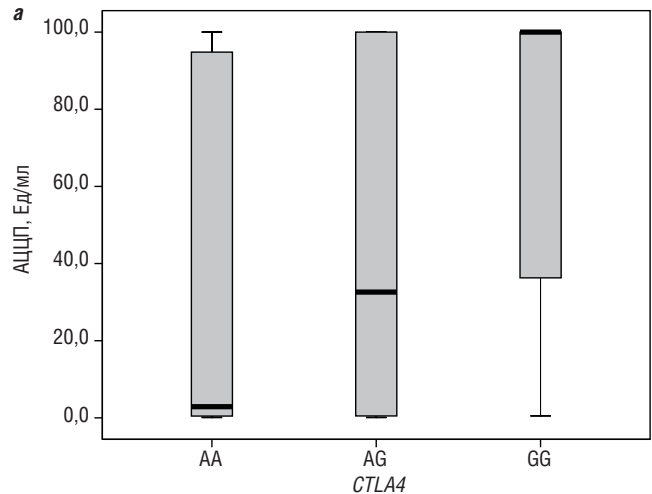
Была выявлена выраженная тенденция к взаимосвязи уровня АЦЦП и полиморфизма гена *IL6R*: у 18 носителей гомозиготного «мутантного» генотипа CC был выявлен самый высокий уровень АЦЦП (98,8 [1,1; 100,0] Ед/мл), у носителей генотипов AA и AC — более низкие значения (10,5 [0,3; 100,0] и 23,9 [1,1; 100,0] Ед/мл, соответственно; $p=0,07$; см. рисунок, в).

Полиморфизмы генов *IL6* (rs1800795), *IL10* (rs1800872, rs1800896), *MCPI/CCL2* (rs1024611), *ICAM1* (rs1799969) не коррелировали со статусом по АЦЦП (бинарная и количественная переменные).

Обсуждение

В рамках проблемы изучения генома человека особое место занимают вопросы идентификации генов, принимающих участие в формировании подверженности мультифакторным заболеваниям.

Для изучения молекулярно-генетических аспектов патогенеза РА мы использовали классический подход тестирования генов-кандидатов, участвующих в процессах запуска иммунных/аутоиммунных Т- и В-звеньев иммунитета (*PTPN22*, *CTLA4*), а также генов, кодирующих синтез ключевых белков, детерминирующих иммуновоспалительные процессы (*TNFAIP3*, *TNFA*, *IL6*, *IL6R*, *IL10*,



Зависимость уровней АЦЦП, Ед/мл (Ме [25-й; 75-й перцентили]) от полиморфизмов генов: а) *CTLA4*; б) *TNFA*; в) *IL6R*

MCPI/CCL2, ICAM1). В нашем исследовании также проверена гипотеза о наличии двух субтипов РА (АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный), детерминируемых генетическими факторами.

Анализ распределения аллелей включенных в исследование генов в группе больных РРА в целом и в контрольной группе выявил полиморфизмы генов *PTPN22* (rs2476601) и *TNFAIP3* (rs675520, rs10499194), ассоциированные с чувствительностью к развитию РА.

Полиморфизм гена *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) 1858C>T является вторым по значимости генетическим маркером, помимо региона HLA, который ассоциирован и сцеплен с РА в большинстве этнических и популяционных групп (белое население Америки, голландцы, канадцы, англичане, немцы, финны, норвежцы, французы, испанцы, итальянцы и др.) [6, 7, 11–20]. Величина риска развития РА у носителей хотя бы одной аллели Т (генотипы ТТ и СТ) колеблется от 1,06 до 2,47 с тенденцией к повышению величины ОШ с юга на север, однако этот показатель также зависит от исследуемой когорты пациентов (длительность заболевания на момент включения в исследование, семейные случаи РА и т. д.). Так, в российской популяции при наличии аллели Т риск развития РА у больных с недавним началом был в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе здоровых доноров крови, а в семьях с повторными случаями заболевания «аллель риска» Т повышала предрасположенность к РА в 3,4 раза (данные не опубликованы).

Метаанализ, в котором была исследована значимость гена *PTPN22* в качестве маркера чувствительности к РА, позволил подтвердить ассоциативную связь минорного аллеля Т с заболеванием в различных этнических и популяционных группах, причем такая взаимосвязь была выявлена также для других аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1-го типа и ювенильный идиопатический артрит [21–23].

Ген *PTPN22* картируется на хромосоме 1p13.3-p13.1 и кодирует 110-kD белок лимфоид-специфическую фосфатазу (lymphoid-specific phosphatase – Lyp), который экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах, дендритных клетках и натуральных (естественных) клетках-киллерах. Лур соединяется с СНЗ-доменом киназы Csk, являющейся важнейшим супрессором киназ, которые, в свою очередь, опосредуют Т-клеточную активацию. Способность Лур и Csk ингибировать Т-клеточно-рецепторный сигнальный путь требует их физического взаимодействия. Полиморфизм 1858C>T обуславливает замену аминокислоты аргинина (R) в позиции 620 на триптофан (W), что ведет к повышению фосфатазной активности Лур. В экспериментах *in vitro* было показано, что протеин Лур Т-клеток, кодируемый аллелью Т, менее эффективно связывается с Csk по сравнению с белком, детерминируемым аллелью С, что может обуславливать гиперфункционирование Т-клеток у носителей аллели Т в связи нарушением (подавлением) фазы супрессии Т-клеточного сигнального пути. Это может приводить к предрасположенности к аутоиммунитету [24, 25]. Недавние экспериментальные исследования подтвердили потенциальную роль минорной аллели Т в развитии аутоиммунной патологии, в частности РА [26–28].

К настоящему времени установлено, что в гене *PTPN22* лишь один полиморфизм 1858C>T (или R620W,

или rs2476601) ассоциирован с РА [29–31], в то время как незначительная ассоциативная связь других трех полиморфизмов, выявленная V. Carlton и соавт. [32], обусловлена неравновесным сцеплением с известным функциональным полиморфизмом.

Ген *TNFAIP3* также был ассоциирован с развитием РА. Мы включили в наше исследование три полиморфных варианта этого гена (rs675520, rs6920220, rs10499194), как наиболее информативные и валидированные в большом числе исследований. Как и в подавляющем большинстве исследований, ассоциативная взаимосвязь с полиморфизмами имеет разнонаправленный вектор: минорные аллели полиморфизмов rs675520 и rs6920220 – положительно, а rs10499194 – отрицательно ассоциированы с РА. Необходимо отметить, что в GWAS и других крупномасштабных исследованиях пик ассоциативной связи приходится на межгенный регион хромосомы 6q23, между генами *OLIG3* и *TNFAIP3* (известен также как A20) [33–37]. Данный участок хромосомы не содержит последовательностей, кодирующих какие-либо известные к настоящему времени белки.

Ген *OLIG3* (Oligodendrocyte lineage transcription factor 3) играет важную роль в развитии и дифференцировке нервных клеток, поэтому он не вписывается (по крайней мере, в настоящее время) в предполагаемую патогенетическую систему межгенных сетей при РА. В то же время ген *TNFAIP3* является весьма привлекательным в качестве гена-кандидата чувствительности и/или гена-модификатора течения РА. Продукт этого гена, протеин A20, является негативным регулятором активности плейотропного транскрипционного фактора NF-κB в ответ на сигнальное воздействие ФНОα, Toll-подобного рецептора и др. [38–40]. У мышей с нокаутированным геном *tnfaip3* развивалось тяжелое мультиорганный воспалительный процесс, в том числе синовиальный суэстав [41]. У мышей специфическая абляция гена *tnfaip3* из миелоидных клеток приводила к развитию тяжелого полиартрита, подобного РА у человека [42]. Недавно на этой же мышиной модели также было показано, что белок A20 является негативным регулятором Nlrp3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) инфламмасомной активации [43]. В последние годы выявлено, что система NLRP3 играет значительную роль в патогенезе иммуновоспалительных, в том числе аутовоспалительных, заболеваний человека [44–46].

Ген *TNFAIP3* ассоциирован не только с РА, но и с другими иммуновоспалительными и аутоиммунными заболеваниями, а также с различными лимфомами, что свидетельствует о значительном вкладе этого гена в общие механизмы развития разных заболеваний [47–54].

Несмотря на проведенные исследования по изучению взаимосвязи полиморфизмов с их функциональными свойствами, получены противоречивые данные [55, 56]; следовательно, важный аспект молекулярно-генетических исследований остается нерешенным и требует дальнейших научно-методических разработок.

Важно отметить, что полиморфизм гена *TNFAIP3* или уровень экспрессии этого гена ассоциированы с лечением метотрексатом [57] или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [58–61].

Особого внимания заслуживает обнаружение в нашем исследовании тенденции к взаимосвязи РА с полиморфизмом rs8192284 гена *IL6R* как в группе больных в целом, так и в группе АЦЦП-позитивных больных.

По данным литературы, аллель «дикого» типа С ассоциирована с протективным эффектом [62], особенно в группе АЦЦП-позитивных больных [63]. Этот полиморфизм коррелирует с уровнем сыровоточного рецептора ИЛ6 и ассоциирован со сниженным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [64, 65]. В нашем исследовании не было обнаружено выраженной негативной ассоциации РРА с минорной аллелью С и гомозиготным генотипом СС, но в наших предыдущих исследованиях [59, 60] у больных с высокой воспалительной активностью, леченных тоцилизумабом и ритуксимабом, частоты генотипа СС были существенно снижены по сравнению с контролем (9,3; 1,5 и 17,5% соответственно). Следовательно, можно предположить, что полиморфизм rs8192284 гена *IL6R* может служить генетическим маркером прогноза течения заболевания, а именно — генотип СС может детерминировать течение заболевания с низкой воспалительной активностью и сниженным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время, забегая вперед, необходимо отметить, что в настоящем исследовании у больных с «благоприятным» генотипом СС был выявлен самый высокий уровень АЦЦП по сравнению с носителями генотипов АА и АС. Таким образом, полученные нами данные и данные литературы дают материал для дальнейшего углубленного изучения серологических и генетических маркеров для прогноза течения РА и ответа на проводимую терапию.

Второй этап нашего исследования был посвящен изучению взаимосвязи полиморфизмов изученных генов со статусом по АЦЦП и IgM РФ.

Проведенный анализ не выявил ни одной статистически достоверной ассоциации полиморфизмов генов со статусом по IgM РФ как бинарной переменной.

В то же время для полиморфизмов rs2476601 гена *PTPN22*, rs675520 гена *TNFAIP3*, rs10499194 гена *TNFAIP3* и rs1800629 гена *TNFA* была выявлена статистически достоверная ассоциативная взаимосвязь с продукцией АЦЦП, что подтверждает даже на нашем небольшом по численности материале больных гипотезу о генетической детерминированности двух субтипов РА: АЦЦП-позитивного и АЦЦП-негативного [4, 66]. Корреляция полиморфизмов генов *PTPN22*, *TNFAIP3* с позитивностью по АЦЦП подтверждена во многих исследованиях. Однако найденная нами ассоциативная связь полиморфизма rs1800629 гена *TNFA* со статусом по АЦЦП, а именно — выявленная высокая частота «мутантного», «неблагоприятного» (высокий уровень ФНОα) генотипа АА только у АЦЦП-негативных больных была неожиданной. В доступных литературных источниках информация по данному вопросу отсутствует. Если действительно у больных с ранним РА генотип «дикого», «благоприятного» генотипа GG детерминирует, с одной стороны, самый высокий уровень АЦЦП (по нашим данным), а с другой — низкий уровень ФНОα (по данным литературы), и, напротив, мутантный «неблагоприятный» генотип АА ассоциирован с самым низким уровнем АЦЦП

(по нашим данным) и, наоборот, с высокой концентрацией ФНОα (по данным литературы), то это может быть одной из причин неоднозначности результатов фармакогенетических и фармакопротеомных исследований при терапии ГИБП, в частности, ингибиторами ФНОα.

Также интересные, на наш взгляд, данные были получены по взаимосвязи полиморфизма гена *CTLA4* с уровнем АЦЦП: самый высокий уровень аутоантител был выявлен, как и в случае с геном *IL6R*, у носителей мутантного «неблагоприятного» генотипа.

Проведенное исследование, по нашему мнению, имеет ряд достоинств. Во-первых, тестирование функциональных полиморфизмов генов выполнено на материале больных с ранним РА. Следовательно, мы имеем «базовую» молекулярно-генетическую характеристику РА, которая послужит в дальнейшем для сравнения с таковой выборки больных, характеризующихся либо высокой активностью заболевания, либо быстрым прогрессированием суставного процесса и т. д. Во-вторых, проспективный характер нашего исследования с 4-летней констатацией клинических, лабораторных и рентгенологических параметров позволит проследить эволюционирование болезни в различные формы. Перечисленные подходы к анализу данных позволят выделить генетические маркеры — предикторы заболевания, а возможно, и сделать первые шаги к персонализированному подходу при подборе или прогнозировании исходов терапии.

В то же время недостатком нашего исследования является небольшая по численности выборка больных РА. Однако проведенный анализ показал, что даже такая незначительная по объему выборка больных оказалась достаточной для обнаружения ассоциативных взаимосвязей между заболеванием и уже выявленными в других исследованиях значимыми функциональными полиморфизмами генов.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о значимом вкладе ряда генов в патогенез РА в целом как нозологической единицы, а также об их участии в развитии двух субтипов РА: АЦЦП-позитивного и АЦЦП-негативного. Взаимосвязь продукции IgM РФ с полиморфизмами изученных генов не была выявлена. Полученные данные свидетельствуют, по-видимому, о различных механизмах образования аутоантител (АЦЦП и IgM РФ) при РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008].
2. Насонов ЕЛ, Гусева ИА, Александрова ЕН. Проблемы персонализированной терапии ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими препаратами. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-

- ПРЕСС; 2013. С. 489-509 [Nasonov EL, Guseva IA, Aleksandrova EN. Problems of personalized therapy of rheumatoid arthritis with genetically engineered biological agents. In.: 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. 489-509].
3. Weyand CM, Klimiuk PA, Goronzy JJ. Heterogeneity of rheumatoid arthritis : from phenotypes to genotypes. *Springer Semin Immunopathol.* 1998;20:5-22. doi: 10.1007/BF00831996
 4. Van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):205. doi: 10.1186/ar2384
 5. Padyukov L, Seielstad M, Ong RT, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):259-65. doi: 10.1136/ard.2009.126821
 6. Begovich A, Carlton VE, Honigberg LA, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75:330-7. doi: 10.1086/422827
 7. 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(6):1044-60. doi: 10.1086/498651
 8. Barton A, Bowes J, Eyre S, et al. A functional haplotype of the PADI4 gene associated with rheumatoid arthritis in a Japanese population is not associated in a United Kingdom population. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1117-21. doi: 10.1002/art.20169
 9. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, et al. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet.* 2005;37(5):478-85. doi: 10.1038/ng1540
 10. Кюфиади ИА, Ребриков ДВ. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфическая ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой. *Генетика.* 2006;42:22-32 [Kofidi IA, Rebrikov DV. Methods of detection of single nucleotide polymorphisms: allele-specific PCR and hybridization with the oligonucleotide probe. *Genetika.* 2006;42:22-32 (In Russ.)].
 11. Van Oene M, Wintle RF, Liu X, et al. Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not with Crohn's disease, in Canadian populations. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1993-8. doi: 10.1002/art.21123
 12. Wesely J, van der Helm-van Mil AH, Toes RE, et al. Association of the PTPN22 C1858T single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis phenotypes in an inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2948-50. doi: 10.1002/art.21294
 13. Dieude P, Garnier S, Michou L, et al. Rheumatoid arthritis seropositive for the rheumatoid factor is linked to the protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22-620W allele. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1200-7. doi: 10.1186/ar1812
 14. Orozco G, Sanchez E, Gonzalez-Gay MA, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:219-24. doi: 10.1002/art.20771
 15. Simkins HM, Merriman ME, Highton J, et al. Association of the PTPN22 locus with rheumatoid arthritis in a New Zealand Caucasian cohort. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2222-5. doi: 10.1002/art.21126
 16. Seldin MF, Shigeta R, Laiho K, et al. Finnish case-control and family studies support PTPN22 R620W polymorphism as a risk factor in rheumatoid arthritis, but suggest only minimal or no effect in juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2005;6:720-2. doi: 10.1038/sj.gene.6364255
 17. Hinks A, Barton A, John S, et al. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: furthers support that PTPN22 is an autoimmunity gene. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1694-9. doi: 10.1002/art.21049
 18. Steer S, Lad B, Grumley JA, et al. Association of R602W in a protein tyrosine phosphatase gene with a high risk of rheumatoid arthritis in a British population: evidence for an early onset/disease severity effect. *Arthritis Rheum.* 2005;52:358-60. doi: 10.1002/art.20737
 19. Harrison P, Pointon JJ, Farrar C, et al. Effects of PTPN22 C1858T polymorphism on susceptibility and clinical characteristics of British Caucasian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(8):1009-11. doi: 10.1093/rheumatology/kei250
 20. Pierer M, Kaltenhauser S, Arnold S, et al. Association of PTPN22 1858 single nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis in a German cohort: higher frequency of the risk allele in male compared to female patients. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R75. doi: 10.1186/ar1945
 21. Totaro MC, Tolusso B, Napolioni V, et al. PTPN22 1858C>T polymorphism distribution in Europe and association with rheumatoid arthritis: case-control study and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(9):e24292. doi: 10.1371/journal.pone.0024292
 22. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. *Mol Biol Rep.* 2012;39(4):3453-60. doi: 10.1007/s11033-011-1117-3
 23. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, et al. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases – a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(1):49-56. doi: 10.1093/rheumatology/kei170
 24. Vang T, Congia M, Macis MD, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet.* 2005;37:1317-19. doi: 10.1038/ng1673
 25. Yu X, Sun JP, He Y, et al. Structure, inhibitor, and regulatory mechanism of Lyp, a lymphoid-specific tyrosine phosphatase implicated in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(50):19767-72.
 26. Menard L, Saadoun D, Isnardi I, et al. The PTPN22 allele encoding an R620W variant interferes with the removal of developing autoreactive B cells in humans. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3635-44. doi: 10.1172/JCI45790
 27. Ronninger M, Guo Y, Shchetynsky K, et al. The balance of expression of PTPN22 splice forms is significantly different in rheumatoid arthritis patients compared with controls. *Genome Med.* 2012;4(1):2. doi: 10.1186/gm301
 28. Chang HH, Tai TS, Lu B, et al. PTPN22.6, a dominant negative isoform of PTPN22 and potential biomarker of rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7(3):e33067. doi: 10.1371/journal.pone.0033067
 29. Hinks A, Eyre S, Barton A, et al. Investigation of genetic variation across the protein tyrosine phosphatase gene in patients with rheumatoid arthritis in the UK. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):683-6. doi: 10.1136/ard.2006.060459
 30. Wan Taib WR, Smyth DJ, Merriman ME, et al. The PTPN22 locus and rheumatoid arthritis: no evidence for an effect on risk independent of Arg620Trp. *PLoS One.* 2010;5(10):e13544. doi: 10.1371/journal.pone.0013544
 31. Martin JE, Alizadeh BZ, Gonzalez-Gay MA, et al. Evidence for PTPN22 R620W polymorphism as the sole common risk variant for rheumatoid arthritis in the 1p13.2 region. *J Rheumatol.* 2011;38(1):2290-6. doi: 10.3899/jrheum.110361
 32. Carlton VE, Hu X, Chokkalingam AP, et al. PTPN22 genetic variation: evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2005;77:567-81. doi: 10.1086/468189
 33. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007;447(7145):661-78. doi: 10.1038/nature05911

34. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2007;39(12):1477-82. doi: 10.1038/ng.2007.27
35. Thomson W, Barton A, Ke X, et al. Rheumatoid arthritis association at 6q23. *Nat Genet.* 2007 Dec;39(12):1431-3. doi: 10.1038/ng.2007.32
36. Orozco G, Hinks A, Eyre S, et al. Combined effects of three independent SNPs greatly increase the risk estimate for RA at 6q23. *Hum Mol Genet.* 2009;18(14):2693-9. doi: 10.1093/hmg/ddp193
37. Dieguez-Gonzalez R, Calaza M, Perez-Pampin E, et al. Analysis of TNFAIP3, a feedback inhibitor of nuclear factor-kappaB and the neighbor intergenic 6q23 region in rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R42. doi: 10.1186/ar2650
38. Li L, Hailey DW, Soetandyo N, et al. Localization of A20 to a lysosome-associated compartment and its role in NF- κ B signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1783:1140-9. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.01.029
39. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol.* 2009;30:383-91. doi: 10.1016/j.it.2009.05.007
40. Van Loo G, Beyaert R. Negative regulation of NF- κ B and its involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R221. doi: 10.1186/ar3324
41. Lee EG, Boone DL, Chai S, et al. Failure to regulate TNF-induced NF-kappaB and cell death responses in A20-deficient mice. *Science.* 2000;289(5488):2350-4. doi: 10.1126/science.289.5488.2350
42. Matmati M, Jacques P, Maelfait J, et al. A20 (TNFAIP3) deficiency in myeloid cells triggers erosive polyarthritis resembling rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2011;43(9):908-12. doi: 10.1038/ng.874
43. Vande Walle L, van Opdenbosch N, Jacques P, et al. Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis. *Nature.* 2014;512(7512):69-73. doi: 10.1038/nature13322
44. Bakele M, Joos M, Burdi S, et al. Localization and functionality of the inflammasome in neutrophils. *J Biol Chem.* 2014;289(8):5320-9. doi: 10.1074/jbc.M113.505636
45. Sode J, Vogel U, Bank S, et al. Anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients is associated with genetic variation in the NLRP3-inflammasome. *PLoS One.* 2014;9(6):e100361. doi: 10.1371/journal.pone.0100361
46. Wang T, Zhu CL, Wang S, et al. Role of NLRP3 and NLRP1 inflammasomes signaling pathways in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7(10):827-31. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60145-0
47. Maxwell JR, Gowers IR, Wilson AG. Complex genetic association of 6q23 with autoimmune rheumatic conditions. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):107. doi: 10.1186/ar2663
48. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. Genetic relationships between A20/TNFAIP3, chronic inflammation and autoimmune disease. *Biochem Soc Trans.* 2011;39:1086-91. doi: 10.1042/BST0391086
49. Musone SL, Taylor KE, Nititham J, et al. Sequencing of TNFAIP3 and association of variants with multiple autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2011 Apr;12(3):176-82. doi: 10.1038/gene.2010.64
50. Nomoto J, Hiramoto N, Kato M, et al. Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer.* 2012;12:457. doi: 10.1186/1471-2407-12-457
51. Zhang J, Grubor V, Love CL, et al. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(4):1398-403. doi: 10.1073/pnas.1205299110
52. Ando M, Sato Y, Takata K, et al. A20 (TNFAIP3) deletion in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders/lymphomas. *PLoS One.* 2013;8(2):e56741. doi: 10.1371/journal.pone.0056741
53. Nocturne G, Boudaoud S, Miceli-Richard C, et al. Germline and somatic genetic variations of TNFAIP3 in lymphoma complicating primary Sjogren's syndrome. *Blood.* 2013 Dec 12;122(25):4068-76. doi: 10.1182/blood-2013-05-503383
54. Wang X, Xu Y, Liang L, et al. Abnormal expression of A20 and its regulated genes in peripheral blood from patients with lymphomas. *Cancer Cell Int.* 2014;14:36. doi: 10.1186/1475-2867-14-36
55. Boonyasrisawat W, Eberle D, Bacci S, et al. Tag polymorphisms at the A20 (TNFAIP3) locus are associated with lower gene expression and increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007;56(2):499-505. doi: 10.2337/db06-0946
56. Elsby LM, Orozco G, Denton J, et al. Functional evaluation of TNFAIP3 (A20) in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:708-14.
57. Plant D, Farragher T, Flynn E, et al. A genetic marker at the OLIG3/TNFAIP3 locus associates with methotrexate continuation in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Pharmacogenomics J.* 2012;12:128-33. doi: 10.1038/tpj.2010.80
58. Guseva IA, Soroka NE, Panasyuk EY, et al. The influence of the genetic polymorphisms on the response to treatment of active rheumatoid arthritis with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl 3):465.
59. Guseva I, Soroka N, Devyataykina A. TNFAIP3 rs675520 variant may predict response to rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):669. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.538
60. Гусева ИА, Панасюк ЕЮ, Сорока НЕ и др. Ассоциативная взаимосвязь генетических маркеров с эффективностью лечения ревматоидного артрита тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):377-82 [Guseva IA, Panasyuk EY, Soroka NE, et al. Association of genetic markers with the efficiency of tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):377-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1247
61. Koczan D, Drynda S, Hecker M, et al. Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R50. doi: 10.1186/ar2419
62. Marinou I, Walters K, Winfield J, et al. A gain of function polymorphism in the interleukin 6 receptor influences RA susceptibility. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1191-4. doi: 10.1136/ard.2008.100644
63. Eyre S, Bowes J, Diogo D, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44(12):1336-40. doi: 10.1038/ng.2462
64. Hingorani AD, Casas JP. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379(9822):1214-24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X
65. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012;379(9822):1205-13. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
66. Kurreeman F, Liao K, Chibnik L, et al. Genetic basis of autoantibody positive and negative rheumatoid arthritis risk in a multi-ethnic cohort derived from electronic health records. *Am J Hum Genet.* 2011;88(1):57-69. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.12.007

Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике

Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹, Меснянкина А.А.¹,
Решетняк Т.М.¹, Лопатина Н.Е.¹, Глухова С.И.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Елена Александровна Асеева;
eaasseeva@mail.ru

Contact: Elena Aseeva;
eaasseeva@mail.ru

Поступила 26.11.15

Терапия системной красной волчанки (СКВ) остается трудной задачей. Длительное применение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков значительно улучшает жизненный прогноз, но в то же время способствует развитию необратимых органных повреждений. Важной задачей для практической ревматологии является оценка эффективности белимумаба (БЛМ) — генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), блокирующего В-лимфоцит-стимулирующий фактор (BlyS), зарегистрированного для лечения активной СКВ. Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения БЛМ у больных СКВ с высокой и средней степенью активности.

Материал и методы. В исследование включено 16 больных СКВ с активностью по SLEDAI-2K от 6 до 19 баллов, позитивных по антиядерному фактору (100%), с низким уровнем комплемента и высоким уровнем антител к нативной ДНК (81%). БЛМ применялся в виде ежемесячных внутривенных инфузий в дозе 10 мг/кг массы тела. Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась ежемесячно и через год от начала терапии, определялись активность СКВ по SLEDAI-2K, общая оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), динамика уровня антител к ДНК, содержание комплемента, доза ГК, индекс повреждения и нежелательные реакции.

Результаты и обсуждение. Через год после начала лечения выяснилось, что терапия БЛМ оказалась эффективной в 62% случаев. Активность СКВ по SLEDAI-2K в целом по группе достоверно снизилась через 1 мес от начала лечения с $9,31 \pm 3,21$ до $6,25 \pm 2,80$ балла ($p < 0,04$). Общая оценка активности болезни врачом по ВАШ за 1 мес достоверно снизилась — с $19,25 \pm 6,60$ до $13,68 \pm 3,97$ мм ($p < 0,01$) — и достигла минимума ($8,28 \pm 6,87$ мм) к 10-му месяцу терапии. Достоверное снижение уровня антител к ДНК и повышение уровня С4-компонента комплемента отмечалось соответственно с 5-го и 3-го месяца лечения. У 6 из 10 пациентов, получивших полный курс терапии БЛМ, наблюдалось развитие ремиссии к 12-му месяцу. Достоверное снижение дозы ГК наблюдалось с 6-го месяца терапии. Нежелательные реакции были редкими. БЛМ был отменен в 4 случаях из-за недостаточной эффективности.

Заключение. 12-месячная терапия БЛМ эффективна у больных СКВ с высокой и средней активностью по SLEDAI-2K и с высокой иммунологической активностью. Применение БЛМ при СКВ способствует снижению дозы ГК и не приводит к развитию серьезных нежелательных реакций.

Ключевые слова: системная красная волчанка; белимумаб; эффективность; безопасность.

Для ссылки: Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):31-37.

RESULTS OF AN OBSERVATIONAL PROSPECTIVE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF BELIMUMAB (BENLYSTA®) IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN REAL CLINICAL PRACTICE Aseeva E.A.¹, Soloviev S.K.¹, Mesnyankina A.A.¹, Reshetnyak T.M.¹, Lopatina N.E.¹, Glukhova S.I.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Therapy for systemic lupus erythematosus (SLE) remains challenging. The long-term use of glucocorticoids (GC) and cytostatics considerably improves life expectancy, but at the same time favors the development of irreversible organ damages. To evaluate the efficacy of belimumab (BLM), a biological agent, that blocks B-lymphocyte-stimulating factor registered for the treatment of active SLE, is an important task of the practice of rheumatology.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of BLM in patients with high and moderate SLE activity.

Subjects and methods. The investigation enrolled 16 patients with a Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2K) score of 6 to 19, who were positive for antinuclear factor (100%) and had low complement levels and high anti-native DNA antibodies (81%). BLM was used as monthly intravenous infusions at a dose of 10 mg/kg. The efficiency and safety of the therapy were evaluated monthly and 1 year after the initiation of treatment with BLM; SLE activity was estimated using SLEDAI-2K; a physician's global assessment of disease activity on a visual analogue scale (VAS); anti-DNA antibody level changes, complement levels, a GC dose, damage index, and adverse events were determined.

Results and discussion. BLM therapy proved to be effective in 62% of cases at 1 year after therapy initiation. At 1 month, SLE activity significantly decreased with SLEDAI-2K score diminishment from 9.31 ± 3.21 to 6.25 ± 2.80 in the entire group ($p < 0.04$). Over a month, the physician's global assessment of disease activity significantly reduced from 19.25 ± 6.60 to 13.68 ± 3.97 mm ($p < 0.01$) and reached minimum (8.28 ± 6.87 mm) by 10 months of therapy. There was a significant decrease in anti-DNA antibodies and an increase in complement C4 level at 5 and 3 months of therapy, respectively. Six of the 10 patients who had received a complete cycle of BLM therapy achieved remission at 12 months. The dose of GC was significantly reduced at 6 months of therapy. Adverse events were rare. BLM was discontinued because of its inadequate efficacy in 4 patients.

Conclusion. Twelve-month therapy with BLM is effective in patients with high and moderate SLE activity according to SLEDAI-2K and with high immunological activity. The use of BLM in SLE contributes to a GC dose reduction and fails to cause serious adverse events.

Keywords: systemic lupus erythematosus; belimumab; efficacy; safety.

For reference: Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):31-37 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-31-37>

Системная красная волчанка (СКВ) — потенциально смертельное хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1, 2]. За последние десятилетия благодаря рациональному применению глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков в лечении СКВ достигнут большой прогресс, 10-летняя выживаемость превышает 90%. В то же время у значительной части пациентов, несмотря на проводимое лечение, наблюдается рецидивирующе-ремиттирующее течение, прогрессирование заболевания с развитием необратимых органных повреждений [3–5]. Исследование иммунопатогенеза продемонстрировало ключевое значение В-лимфоцитов в развитии СКВ и способствовало созданию «таргетных» моноклональных антител, блокирующих функцию и стимулирующих апоптоз некоторых субпопуляций В-лимфоцитов [6]. Первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2011 г. для лечения СКВ, стал белимумаб (БЛМ; Belimumab, Бенлиста®, GlaxoSmithKline) [7]. Он представляет собой полностью гуманизированные антитела к В-лимфоцит-стимулирующему фактору (BLyS), который является важнейшим цитокиновым компонентом регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. БЛМ предотвращает взаимодействие BLyS с клеточными рецепторами аутореактивных и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперактивности, в частности синтеза аутоантител [6, 7]. Официальными показаниями для назначения БЛМ являются средняя/высокая активность СКВ с поражением суставов, кожи, слизистых и серозных оболочек, высокая иммунологическая активность. Результаты рандомизируемых контролируемых испытаний (РКИ) и открытых исследований по изучению эффективности БЛМ свидетельствуют о возможности снижения дозы ГК, уменьшении частоты серьезных обострений и улучшении качества жизни больных СКВ [8, 9]. БЛМ согласно инструкции назначается в виде ежемесячных инфузий из расчета 10 мг/кг массы тела.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность БЛМ (Бенлисты®) в дозе 10 мг/кг массы тела у пациентов с СКВ со средней и высокой активностью и глюкокортикоидной зависимостью в реальной клинической практике.

Задачи: 1) изучить динамику показателей клинической и иммунологической активности СКВ на фоне лечения БЛМ; 2) изучить частоту обострений СКВ при использовании БЛМ у пациентов с исходно высокой и средней степенью активности заболевания; 3) оценить влияние терапии БЛМ на прогрессирование поражения органов и систем у пациентов с СКВ; 4) оценить стероидосберегающий эффект БЛМ.

Материал и методы

Дизайн. В исследование включались пациенты с СКВ, соответствующие критериям SLICC 2012 г., подписавшие информированное согласие. Критериями включения были: возраст ≥ 18 лет; активность СКВ средней и высокой степени по SLEDAI-2K от 6 до 19 баллов; наличие антител к ДНК ≥ 40 Ед/мл, определявшихся методом Elisa, или антинуклеарного фактора (АНФ) Нер2 $\geq 1:160$ h,р либо снижение уровня одного или нескольких компонентов компонента (С3, С4, СН50); стабильная доза сопутствующей терапии (ГК и цитостатики и/или аминохинолиновых препаратов) в течение ≥ 60 дней до включения в исследование.

В исследование не включались пациенты с активным волчаночным нефритом, тяжелым поражением центральной нервной системы (судороги, психоз, кома, поперечный миелит), гематологическим кризом, с выраженной сопутствующей патологией, инфекционными заболеваниями, непереносимостью ГИБП в анамнезе; беременные женщины. Пациентов, прошедших скрининг и отвечающих критериям отбора, госпитализировали в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для обследования и получения первых трех инфузий БЛМ. Последующие инфузии проводились в амбулаторном режиме 1 раз в 28 дней. Длительность лечения составила 48 нед (12 мес). БЛМ вводился внутривенно капельно в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 ч согласно инструкции фирмы-производителя на 0, 14, 28-й день и в дальнейшем каждые 4 нед.

Клиническое исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №6 заседания комитета по этике от 14.03.2013 г.), а также ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Оценка эффективности и безопасности. Мониторинг осуществлялся ежемесячно. Во время каждого визита к врачу проводилась общая оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; от 0 до 30 мм, где 0 — нет активности заболевания, 30 — максимально возможная активность); оценивалась активность СКВ по индексу SLEDAI-2K (0 — нет активности, 1–5 — низкая, 6–10 — средняя, 11–19 — высокая и >20 — очень высокая активность). Увеличение значения SLEDAI между двумя визитами на 3–10 баллов интерпретировалось как умеренное обострение, более чем на 10–12 баллов — как выраженное обострение СКВ. Исходно, а также через 6 и 12 мес оценивался индекс повреждения (ИП) SLICC. Во время каждого визита проводили забор крови для проведения иммунологического, биохимического и общего исследования, тест Кумбса, забор мочи; регистрировали прием препаратов и нежелательные реакции.

Статистическая обработка данных. Данные интегрировали в электронную базу SILVER BLIPS. Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону проводили по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определялись среднее

(М) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, — медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения количественных показателей при нормальном распределении использовались t-критерий Стьюдента и критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп).

Различия по частоте качественных признаков оценивались с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Различия определялись как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики. В исследование включено 16 пациентов с СКВ (14 женщин и 2 мужчин), молодого возраста (в среднем $33,3 \pm 7,5$ года), со средней длительностью

Таблица 1 Характеристика больных

Показатель	Значение
Пол, женщины/мужчины, n	14/2
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	$33,3 \pm 7,5$
Длительность заболевания, мес, $M \pm \sigma$	$70,9 \pm 41,7$
Индекс SLEDAI-2K, баллы, $M \pm \sigma$	$9,3 \pm 3,2$
Количество обострений за период болезни, $M \pm \sigma$	$5,0 \pm 4,0$
Общая оценка активности болезни врачом по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	$19,25 \pm 6,60$
Головная боль, n	1
Артрит, n	6
Протеинурия 0,26 г/л, n	1
Кожные высыпания, n	16
Алопеция, n	5
Язвы слизистых оболочек, n	9
Плеврит (адгезивный по данным КТ), n	2
Лихорадка, n	2
Лейкопения, n	1
Лимфопения, n	2
Иммунологическая активность:	
АНФ+, n	16
антитела к ДНК от 55,4 до 300 Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл), n	13
С3 < 0,9 г/л (норма 0,9–1,8 г/л), n	13
С4 < 0,1 г/л (норма 0,1–0,4 г/л), n	7
анти Ro/SS-A до 200 Ед/мл, n	3
Изолированный положительный тест Кумбса, n	1
ИП, баллы > 0	9
1	5
2	1
3	2
4	1

Примечание. КТ — компьютерная томография.

Таблица 2 Терапия до назначения БЛМ

Препараты	В анамнезе, n	На момент включения, n
Метипред	16	16
Азатиоприн	6	4
Лефлуномид	0	1
Мофетила микрофенолат	5	1
Циклоспорин А	1	0
Циклофосфан	9	0
Плаквенил	16	16
Плазмаферез	5	0
Ритуксимаб	5	0

заболевания $70,9 \pm 41,7$ мес (табл. 1). На момент начала наблюдения у 10 пациентов наблюдалась средняя степень активности заболевания, у 6 — высокая, среднее значение индекса SLEDAI-2K составило $9,3 \pm 3,2$ балла. Все пациенты имели рецидивирующе-ремиттирующее течение СКВ, среднее число обострений за период болезни составило $5,0 \pm 4,0$. Среди клинических проявлений СКВ преобладало поражение кожи ($n=16$) и слизистых оболочек ($n=9$), преимущественно очаговая алопеция наблюдалась у 4 и диффузная — у одного больного. У 6 пациентов выявлялся полиартрит на момент начала наблюдения, у остальных поражение суставов имелось в анамнезе. Достаточно редкими были такие проявления СКВ, как лихорадка до 38°C ($n=1$), головная боль ($n=1$), лейкопения до $2,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ($n=1$), поражение почек в виде персистирующей протеинурии до 0,26 г/сут и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 38,8 мл/мин ($n=1$). В двух случаях при КТ выявлен односторонний адгезивный плеврит. Иммунологическая активность наблюдалась у всех включенных пациентов. АНФ и гипокомплементемия выявлялись в 100% случаев, антитела к ДНК в титрах от 55,4 до 300 Ед/мл (при норме 0–20 Ед/мл) обнаружены у 13 из 16 пациентов (81%). Содержание С3-компонента комплемента было снижено до уровня $< 0,9$ г/л (при норме 0,9–1,8 г/л) у 13, С4 до уровня $< 0,1$ г/л (при норме 0,1–0,4 г/л) — у 7 больных. У трех пациентов выявлялся высокий титр антител к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A) до 200 Ед/мл, в одном случае — изолированный положительный тест Кумбса. У двух пациенток диагностировано поражение кожи по типу подострой кожной волчанки с классическими кольцевидными эритематозными высыпаниями, высокими титрами АНФ, антител к ДНК и анти-Ro/SS-A. В одном случае эти проявления СКВ сочетались с полиартритом, в другом — с диффузной алопецией.

Необратимые органические повреждения выявлены у 9 больных: у 5 — катаракта, у 2 — изменения сетчатки, у 5 — асептические некрозы крупных суставов, у 1 — сахарный диабет, у 1 — остеопороз с переломами. У четырех пациентов было сочетание нескольких необратимых органических повреждений.

В анамнезе (табл. 2) все пациенты получали пероральные ГК и гидроксихлорохин, внутривенно вводился 6-метилпреднизолон, назначались цитостатики (циклофосфан, мофетила микрофенолат, циклоспорин А и азатиоприн); 5 пациентам проводилась терапия ритуксимабом и 5 — плазмаферез.

При назначении БЛМ пациенты оставались на терапии пероральными ГК в средней дозе $14,5 \pm 4,4$ мг/сут в пересчете на преднизолон и гидроксихлорохином 200–400 мг/сут; трое получали дополнительно азатиоприн 100–150 мг/сут, один — мофетила микрофенолат 1000 мг/сут.

Влияние на активность заболевания. Активность заболевания по SLEDAI-2K в целом по группе достоверно снизилась (рис. 1) уже через месяц от начала лечения — с $9,31 \pm 3,21$ до $6,25 \pm 2,80$ ($p < 0,04$). В течение последующих 8 мес индекс практически не менялся и оставался на уровне средней степени активности заболевания, лишь после 10-го месяца лечения среднее значение SLEDAI-2K соответствовало низкой активности СКВ ($5,14 \pm 4,45$). У шестерых пациентов наблюдалось снижение индекса SLEDAI-2K до 4 баллов ко 2–4-му месяцам лечения и в дальнейшем сохранялась лишь иммунологическая активность без клинических проявлений СКВ. Общая оценка активности болезни врачом по ВАШ за первый месяц достоверно снизилась —

с $19,25 \pm 6,60$ до $13,68 \pm 3,97$ мм ($p < 0,01$) — и достигла минимума ($8,28 \pm 6,87$ мм) к 10-му месяцу терапии.

Не наблюдалось нарастания ИП в целом по группе за 12 мес лечения. У одной пациентки отмечено увеличение ИП на 1 балл за счет сформировавшегося порока сердца (недостаточность митрального клапана 3-й степени). При включении пациентки в исследование патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось (данные эхокардиографии). Через 5 мес терапии возникло выраженное обострение СКВ с формированием недостаточности митрального клапана 3-й степени, с появлением протеинурии до 0,2 г/л, эритроцитурии. Состояние расценено как эндокардит Либмана—Сакса, начальное поражение почек. Проведена пульс-терапия 6-метилпреднизолоном 1000 мг, циклофосфаном 1000 мг, добавлен азатиоприн 150 мг/сут, продолжена терапия БЛМ 520,0 мг ежемесячно с последующим хорошим эффектом.

Динамика иммунологической активности. Более рефрактерными к терапии, чем клинические проявления, были иммунологические показатели активности СКВ, которые представлены на рис. 2 и 3. В целом по группе (см. рис. 2) достоверное снижение уровня антител к ДНК отмечалось лишь с 5-го месяца лечения ($p < 0,04$). Хотя он снизился практически в 2,5 раза к 6-му месяцу и в 5 раз к 12-месяцу, в среднем по группе он оставался практически в два раза выше нормы. Мы оценили динамику компонентов комплемента (см. рис. 3) в группах пациентов с изначально сниженным содержанием С3 $< 0,9$ г/л ($n=13$) и С4 $< 0,1$ г/л ($n=7$). В целом по группе достоверного увеличения уровня С3-компонента комплемента не наблюдалось в течение всего периода наблюдения. Однако к 12-му месяцу лечения у двух из 13 пациентов он нормализовался. Уровень С4-компонента комплемента достоверно увеличивался начиная с 3-го месяца терапии и достиг нормы в среднем по группе к 6-му месяцу лечения ($0,1 \pm 0,06$ г/л).

Анализ исходов 12-месячной терапии. Десять из 16 больных закончили 12-месячное лечение БЛМ (табл. 3). У шести из них через 12 мес наблюдалась клиническая ремиссия заболевания с сохранением незначительной иммунологической активности (повышение уровня антител к ДНК и/или снижение концентрации С4-компонента комплемента). У четверых сохраняется незначительная активность заболевания за счет полиартралгий, незначительных кожных высыпаний на лице, иммунологической активности. У пациента с изначальной лейкопенией до $2,2 \cdot 10^9$ /л число лейкоцитов на фоне проводимого лечения нормализовалось начиная с 5-го месяца терапии и оставалось в пределах нормы (около $4,4 \cdot 10^9$ /л) в течение последующего периода. У пациентки с персистирующей протеинурией и сниженной СКФ суточная протеинурия не менялась в течение 10 мес терапии, оставаясь в пределах 0,2–0,3 г/л. За период наблюдения в моче не появлялся активный мочевой осадок. Наблюдалось повышение СКФ начиная с 3-го месяца терапии до 85 мл/мин, в дальнейшем она оставалась на уровне 120–109 мл/мин.

Все пациенты продолжают принимать ГК в дозе 5–15 мг/сут, плаквенил 200–400 мг/сут, один — мофетила микофенолат 1000 мг/сут, двое — азатиоприн 100 мг/сут, один — лефлуномид 20 мг/сут.

Средняя доза ГК во всей группе достоверно снижалась начиная с 6-го месяца (с $14,5 \pm 4,4$ до $12,6 \pm 3,6$ мг/сут; $p < 0,03$) и достигла $8,6 \pm 2,3$ мг/сут после года лечения. У 6 пациентов удалось снизить на 50% дозу ГК к 12-му месяцу лечения БЛМ.

В течение 12-месячного наблюдения у 5 пациентов отмечались умеренные обострения СКВ с повышением SLEDAI-2K на 3–10 баллов, появлением артрита, кожных высыпаний, снижением числа лейкоцитов до $3,0 \cdot 10^9$ /л (в одном случае), повышением температуры до субфебрильных значений (в одном случае). Трех из пяти пациентов для купирования обострения проводилось внутривенное введение 6-метилпреднизолона перед инфузией БЛМ, одной — был дополнительно назначен азатиоприн в дозе 100 мг/сут, другой — лефлуномид 20 мг/сут. У одной паци-

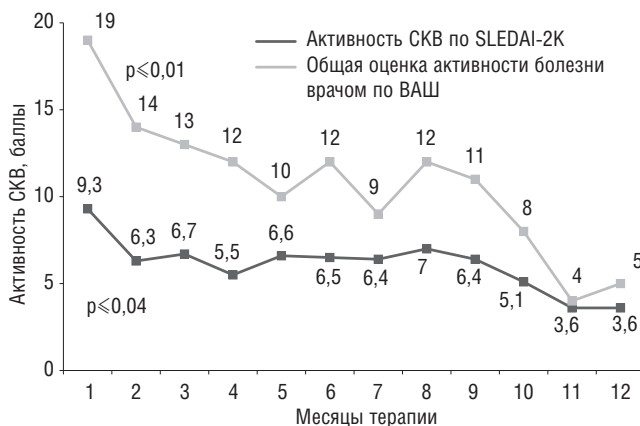


Рис. 1. Динамика активности СКВ

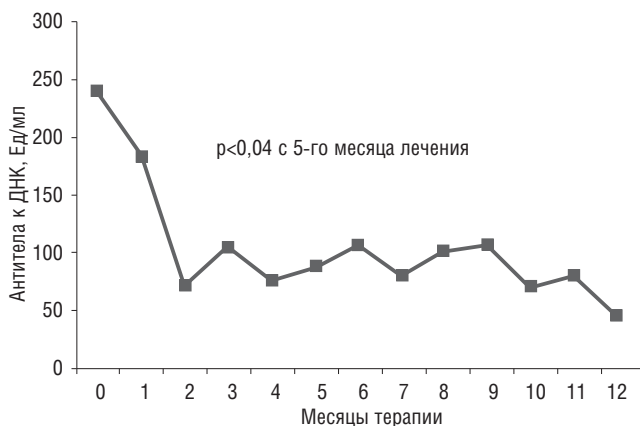


Рис. 2. Динамика уровня антител к ДНК, определенного методом Elisa (норма 20 Ед/мл)

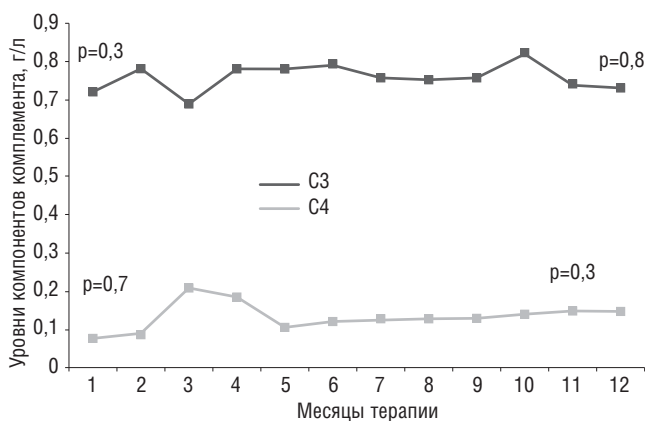


Рис. 3. Динамика уровней С3- и С4-компонентов комплемента на фоне терапии БЛМ

ентки наблюдалось одно умеренное обострение за период наблюдения, у четверых — два раза за год, начиная с 3–4-го месяца терапии.

Причинами раннего прекращения участия в исследовании были: летальный исход у одного пациента, отказ от участия у другого, обострение заболевания (потеря эффективности) — у двух и отсутствие эффекта (первичная неэффективность) лечения — у двух пациентов. Препарат был отменен на 4-м месяце терапии у двух пациенток с СКВ с наличием поражения кожи по типу подострой кожной волчанки, высоким уровнем анти-Ro/SS-A и низким уровнем антител к ДНК в связи с сохраняющимися выраженными кожными высыпаниями, появлением новых очагов поражения и в одном случае сохраняющейся диффузной алопецией. В двух случаях терапия БЛМ была прекращена из-за выраженного обострения СКВ (увеличение SLEDAI-2K на 10–11 баллов между визитами). У одной из этих больных БЛМ был отменен на 8-м месяце терапии в связи с возобновлением лихорадки, снижением массы тела, рецидивом полиартрита, нарастанием Кумбс-положительной анемии (до 60 г/л), иммунологической активностью.

Таблица 3 Исходы терапии БЛМ через 12 мес лечения

Исход терапии	Число пациентов
Прекращена терапия БЛМ:	6
летальный исход	1
первичная неэффективность	2
вторичная неэффективность	2
отказ от лечения	1
Проведен 12-месячный курс терапии	10
Клиническая ремиссия	6
Низкая активность заболевания	4
Снижение дозы ГК на 50%	6
Увеличение дозы ГК на 25%	1
Внутривенное введение 6-метилпреднизолона 500,0 мг	5
Добавление к терапии цитостатиков	3

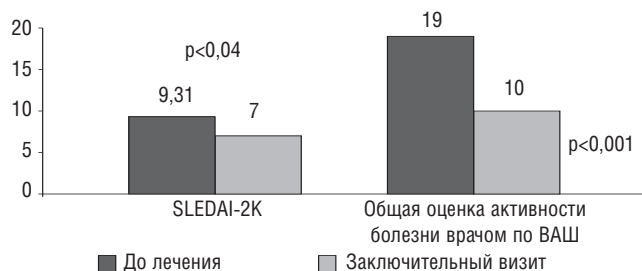


Рис. 4. Сравнительная характеристика активности СКВ до назначения БЛМ и во время последнего визита (Т-критерий)

Таблица 4 Нежелательные реакции на фоне лечения БЛМ

Нежелательная реакция	Число случаев
Летальный исход (вторичный иммунодефицит, обусловленный высокой активностью заболевания)	1
Генитальный папилломатоз	1
Геморрагическая сыпь (на фоне сопутствующей терапии варфарином)	1
Апатия, повышенная утомляемость	2
Обострения СКВ	9
Увеличение ИП SLICC на 1 балл	1

У второй пациентки лечение прекращено на 7-м месяце терапии в связи с рецидивом полиартрита, кожных высыпаний, язвочек на слизистой оболочке полости рта, повышением уровня антител к ДНК до 200 Ед/мл (при нормальных значениях на момент включения в исследование). При этом как в первом, так и во втором случае на 3, 4 и 5-м месяцах терапии отмечалась положительная динамика клинических проявлений волчанки, однако начиная с 6-го месяца постепенно развернулось выраженное обострение СКВ, которое не купировалось внутривенным введением 6-метилпреднизолона 500,0 мг в качестве премедикации к инфузии БЛМ во время последних двух визитов. Интересен факт, что у первой пациентки до назначения БЛМ наблюдались частые мигреноподобные головные боли, которые полностью купировались во время исследования и не беспокоят пациентку до настоящего времени (12 мес после окончания исследования). Вторая пациентка при включении имела высокий уровень АНФ и анти-Ro/SS-A при отсутствии антител к ДНК, однако на фоне введения БЛМ с 6-го месяца терапии уровень антител к ДНК у нее повысился до 200 Ед/мл.

Одна пациентка, жительница Ставрополя, не смогла приезжать на регулярные инфузии БЛМ и отказалась участвовать в исследовании. Ей провели три инфузии БЛМ в течение месяца с положительным эффектом.

В целом по группе значение SLEDAI-2K, общей оценки активности болезни врачом по ВАШ и уровень антител к ДНК во время заключительного визита к врачу были достоверно ниже, чем при первом визите к врачу, что позволяет говорить о существенном снижении клинической и иммунологической активности заболевания (рис. 4).

Нежелательные реакции на фоне терапии БЛМ наблюдались у 4 пациентов (табл. 4). У одной из них на следующий день после первой инфузии препарата возникла отечность лица, затем появилась геморрагическая сыпь на руках и ногах. Состояние было расценено как аллергическая реакция, геморрагическая сыпь — как результат однократного приема варфарина. После внутривенного введения 6-метилпреднизолона в дозе 250,0 мг данные явления были купированы и не повторялись после следующих инфузий БЛМ. Две пациентки отмечали апатию, повышенную утомляемость, плохое настроение с начала применения препарата. У одной больной на следующий день после каждой инфузии препарата начиналась диарея, которая купировалась в течение трех последующих дней. Еще у одной больной через 12 мес от начала лечения был выявлен генитальный папилломатоз. Ни в одном случае не наблюдалось учащения инфекционных заболеваний в течение года. Сезонная заболеваемость ОРВИ была не выше, чем в популяции.

Серьезной нежелательной реакцией стал летальный исход в одном случае на 2-м месяце лечения. Причиной смерти послужила острая пневмония на фоне высокой активности СКВ. Пациент — мужчина 29 лет, метис (отец — испанец, мать — русская), прибывший за месяц до госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой из Южной Америки (Эквадор). Был болен около 1,5 года, дебют заболевания — с полиартралгий, эритематозных высыпаний на коже и стоматита. Во время пребывания в Эквадоре вел кочевой образ жизни, много загорал, принимал обезболивающие препараты, применял местно мази, к врачам не обращался. В апреле 2013 г. при обследовании обнаружены эритематозные высыпания на лице,

груди, спине, поражение слизистых оболочек (хейлит, стоматит, энантема), диффузная алопеция, полиартрит, снижение числа лейкоцитов до $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$, высокая иммунологическая активность (антитела к ДНК >200 Ед/мл, анти-Ro/SS-A >200 Ед/мл, С3 — 0,71 Ед/мл, С4 — 0,08 Ед/мл, АНФ — 1/640), отмечались также субфебрильная лихорадка, снижение массы тела на 20%. Выставляется диагноз: СКВ подострого течения, активность — 3. Амбулаторно проводится пульс-терапия 6-метилпреднизолоном 1000 мг трижды, назначается метипред 12 мг/сут внутрь. На фоне лечения ГК купировался полиартрит, полностью исчезли высыпания на коже, регрессировала энантема, стали отращивать волосы. Сохранились полиартралгии, общая слабость, субфебрильная температура. В мае 2013 г. активность заболевания расценивается как умеренная (SLEDAI-2K — 6 баллов), внутривенно введен БЛМ 520 мг с премедикацией метипредом 500,0 мг. После выписки амбулаторно выполнены 4 инфузии БЛМ. На фоне лечения вновь рецидивируют полиартрит, высыпания, язвы слизистых оболочек, энантема неба, нарастают общая слабость, похудание, появляется фебрильная лихорадка. Доза метипреда увеличивается до 24 мг/сут, проводится пульс-терапия 6-метилпреднизолоном 3000 мг и циклофосфаном 1000 мг, одновременно назначается антибактериальная терапия. Кожно-слизистый и суставной синдромы купируются, однако сохраняется гектическая лихорадка, нарастают похудание и общая слабость, боли в мышцах, появляется тромбоцитопения до $69 \cdot 10^9/\text{л}$. Были исключены туберкулез и сепсис, и пациент госпитализирован в Городскую клиническую больницу №4. За сутки у него развернулась картина острой плевропневмонии с летальным исходом, при патологоанатомическом исследовании — двусторонняя крупозная пневмония в стадии серого опеченения.

Обсуждение

После проведения двух масштабных клинических исследований, продемонстрировавших клиническую эффективность БЛМ, препарат был официально одобрен для лечения СКВ [10, 11]. Последующий *post hoc* анализ подтвердил эффективность БЛМ при добавлении к стандартной терапии: у большинства больных наблюдались значительное снижение частоты обострений, уменьшение серологической активности и ежедневной дозы преднизолона. Были выявлены предикторы эффективности лечения — высокая активность СКВ, низкий уровень комплемента, высокий уровень антител к ДНК и сопутствующая терапия преднизолоном на момент включения в исследование [12]. Интересные данные продемонстрированы в работе M. Dooley и соавт. [13], в которой были проанализированы результаты применения БЛМ у 267 пациентов с волчаночным нефритом, включенных в III фазу РКИ. Оказалось, что комбинация БЛМ и микофенолата мофетила у больных с высокой иммунологической активностью способствует снижению протеинурии и нормализации иммунологических показателей к 52-й неделе от начала терапии. В последние 3 года появились первые сообщения о применении БЛМ в реальной клинической практике. Так, в работе C. Collins и соавт. [14] анализируются результаты 12-месячной терапии БЛМ у 384 пациентов с СКВ. Примечательно, что препарат в дозе 10 мг/кг назначался ревматологами частной практики больным СКВ с умеренной степенью активности, с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и полиартритом в условиях поликлинического мониторин-

га, оценка эффективности проводилась через 6 и 12 мес от начала терапии или после ее отмены. Оказалось, что клинический эффект наблюдался у 48% пациентов через 6 мес и у 30% через 12 мес, у большинства (77%) больных удалось снизить дозу преднизолона, а в 9% случаев преднизолон был полностью отменен. К недостаткам исследования можно отнести наличие иммунологической активности лишь у половины больных, исключение из оценки пациентов, получавших препарат <6 мес, и отсутствие информации о нежелательных реакциях. В других исследованиях эффективность инфузий БЛМ продемонстрирована у больных СКВ с преимущественным поражением суставов, кожи и слизистых оболочек [15–17]. Авторы отметили нарастание клинического эффекта после 6-го месяца терапии (в 48% случаев эффект был получен через 3 мес и в 58% — через 6 мес). В работе J. Yazdany и соавт. [15] небольшое снижение активности СКВ и уменьшение дозы ГК отмечено у 85% пациентов к 6-му месяцу лечения и у 65% — к 12-му. Следует отметить, что только у 33 из 68 больных (48%) высокая иммунологическая активность зарегистрирована до назначения БЛМ. Большое практическое значение имеют данные длительного применения БЛМ. При анализе 135 серопозитивных пациентов, продолжавших получать БЛМ в течение 7 лет, было установлено, что его применение способствовало значительному снижению активности, уменьшению частоты развития как легких, так и тяжелых обострений и снижению дозы ГК.

В Российской Федерации применению «таргетной» генно-инженерной терапии СКВ традиционно уделяется большое внимание; наш предыдущий опыт использования БЛМ свидетельствует о его эффективности у больных с высокой и средней активностью СКВ [18, 19].

В настоящем исследовании представлены результаты первого отечественного опыта применения БЛМ при СКВ в реальной клинической практике. Мы строго придерживались официальных показаний для назначения БЛМ: у всех больных были высокая или средняя активность болезни, частые обострения, поражение кожи наблюдалось у 100% пациентов, артрит и стоматит — у 37 и 56% соответственно, во всех случаях выявлялась высокая иммунологическая активность.

Через год от начала терапии не менее 12 инфузий БЛМ из расчета 10 мг/кг получили 10 из 16 больных. Шесть пациентов выбыли из исследования на более ранних сроках: двое — из-за первичной неэффективности, двое — из-за вторичной неэффективности, у одного был летальный исход (пневмония), и одна пациентка отказалась от лечения. У 6 из 10 пациентов, прошедших полный курс терапии, удалось достигнуть клинической ремиссии, а в 4 случаях отмечено значительное снижение активности.

Таким образом, клиническая эффективность через год от начала терапии подтверждена у 62% больных. Достижение клинического эффекта более чем у половины наших больных к 12-му месяцу соответствует данным других исследователей [15, 20]. У 9 из 10 больных, получавших БЛМ в течение года, одновременно со снижением клинической активности удалось существенно снизить дозу ГК (у 6 больных — на 50% от исходной). Снижение дозы ГК до минимальной является одной из важных целей назначения ГИБП при СКВ, так как длительное применение высоких и средних доз ГК достоверно увеличивает риск развития необратимых органических повреждений. В нашем исследовании применение БЛМ обеспечивало уменьшение иммуно-

логической активности с достоверным снижением уровня антител к ДНК и повышением содержания С3-компонента комплемента начиная с 3–5-го месяца терапии. При этом нежелательные реакции были редкими и их появление не препятствовало дальнейшей терапии. Лишь в одном случае мы наблюдали драматическое развитие болезни с летальным исходом в результате развития крупозной пневмонии, однако мы не можем подтвердить влияние терапии БЛМ на критическое течение заболевания в данном случае.

Таким образом, результаты 12-месячного применения БЛМ у 16 больных СКВ с высокой и средней активностью в целом соответствуют данным, представленным другими исследователями, и подтверждают необходимость длительного применения этого препарата с целью стойкого подавления активности и снижения дозы ГК.

Выводы

1. БЛМ в дозе 10 мг/кг зарекомендовал себя как достаточно эффективный и безопасный препарат у пациентов с СКВ средней и высокой степени активности и глюкокортикоидной зависимостью в реальной клинической практике.

2. На фоне лечения БЛМ клиническая активность СКВ снижалась начиная с первого месяца терапии ($p < 0,01$) и достигла минимума к 10-му месяцу. Иммунологическая активность снижалась начиная с 5-го месяца ле-

чения за счет снижения уровня антител к ДНК и увеличения концентрации С4-компонента комплемента. БЛМ не оказал влияния на уровень С3-компонента комплемента.

3. На фоне терапии БЛМ умеренные обострения СКВ наблюдались у 50% пациентов, у 37% — после 12 мес терапии отмечалась клиническая ремиссия заболевания.

4. БЛМ оказал стероидосберегающий эффект. У 6 пациентов удалось на 50% снизить дозу ГК к 12-му месяцу лечения БЛМ, в целом по группе отмечалось достоверное снижение дозы ГК, начиная с 6-го месяца терапии.

5. На фоне лечения БЛМ не отмечено нарастания повреждения внутренних органов.

6. БЛМ не эффективен при СКВ с наличием поражения кожи по типу подострой кожной волчанки, высоким уровнем анти-Ro/SS-A и низким уровнем антител к ДНК.

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

- Merkel PA. Systemic lupus erythematosus. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J, editors. Cecil Essentials of Medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004. P. 745–9.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929–39. doi: 10.1056/NEJMra071297
- Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients — what have we learned so far? *Lupus*. 2013;22:1225–31. doi: 10.1177/0961203313492872
- Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4021–8. doi: 10.1002/art.34672
- Manger K, Manger B, Repp R, et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:1065–70. doi: 10.1136/ard.61.12.1065
- Ding C, Foote S, Jones G. B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus. An update. *Biodrugs*. 2008;22(4):239–49. doi: 10.2165/00063030-200822040-00003
- Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
- Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al; LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3364–73. doi: 10.1002/art.34564
- Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41:300–9. doi: 10.3899/jrheum.121368
- Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1168–78. doi: 10.1002/art.24699
- Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918–30. doi: 10.1002/art.30613
- Van Vollenhoven R, Petri M, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1343–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
- Dooley M, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment of renal outcome results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013;22:63–72. doi: 10.1177/0961203312465781
- Collins C, Dallera M, McGuire A, et al. 12-month outcomes associated with Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: the Observe study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(Suppl 10):1740.
- Yazdany J, Erkan D, Sanchez-Guero J, et al. Post marketing experience with Belimumab in US Lupus Centres: data from the Lupus Clinical Trials Consortium, Inc. (LCTC) national patient registry. *Arthritis Rheum*. 2013;65(Suppl 10):abstract 1605.
- Askanase A, Yazdany J, Molta S. Post-marketing experiences with Belimumab in the treatment of SLE patients. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:507–17, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2014.04.007
- Hui-Yuen J, Taylor J, Li XO, et al. Favorable response to Belimumab in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S293.
- Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311–21 [Nasonov EL, Soloviev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимуаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329–35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):329–35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
- Andreoli L, Reggia R, Frassi M, et al. Belimumab for the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: real-life experience in the first year of use in 18 Italian patients. *Isr Med Assoc J*. 2014;16:651–3.

Роль матриксной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА)

Авдеева А.С.¹, Александрова Е.Н.¹, Каратеев Д.Е.¹, Лучихина Е.Л.¹, Черкасова М.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
 9056249400@mail.ru

Contact:
 Anastasia Avdeeva;
 9056249400@mail.ru

Поступила 16.10.15

Цель — изучить влияние лечения подкожной формой метотрексата (МТ) и комбинированной терапии МТ с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) на уровень матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3) в сыворотке крови. Оценить информативность определения уровня ММП3 для прогнозирования клинической эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы. Обследовано 45 больных ранним РА. Всем пациентам в качестве первого базисного противовоспалительного препарата (БПВП) был назначен МТ подкожно в дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией до 20–25 мг/нед; при недостаточной эффективности МТ к терапии добавляли ГИБП (82% пациентов получали адалимумаб, 13% — абатацепт и 5% — другие ГИБП), длительность наблюдения составила 1 год. Уровень ММП3 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа в нанограммах на 1 мл до начала терапии, затем через 12 и 24 нед лечения.

Результаты и обсуждение. Через 52 нед монотерапию подкожной формой МТ продолжали получать 16 пациентов; 29 больных к терапии в различные сроки наблюдения были добавлены ГИБП. Исходный уровень ММП3 в группе пациентов с ранним РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами: 46,7 [15,5; 64,5] и 7,74 [5,5; 11,8], $p < 0,05$.

По группе в целом уровень ММП3 достоверно снижился после 12-й и 24-й недель терапии, когда он составлял 23,7 [1,5; 44,5] и 3,25 [0,025; 29,0] соответственно. В группе больных с хорошим эффектом МТ к 52-й неделе терапии ($n=16$) исходно регистрировались более низкая воспалительная активность (DAS28 — 4,4 [4,4; 5,7], SDAI — 24,1 [16,9; 35,7], CDAI — 20,7 [15,8; 30,0]) и уровень ММП3 (10,6 [0,03; 38,1]) по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию ($n=29$): 6,05 [5,3; 6,7], 40,7 [26,7; 48,2], 35,8 [23,5; 42,8] и 58,8 [27,0; 106,3] соответственно (достоверность различий между группами $p < 0,05$).

По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ММП3 $> 54,6$ нг/мл, а также сохраняющийся повышенный уровень данного показателя через 12 нед после назначения МТ ($> 25,1$ нг/мл) ассоциируются с отсутствием эффекта монотерапии МТ через 52 нед и необходимостью назначения комбинированной терапии [площадь под кривой (ППК) 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,93 и ППК 0,96; 95% ДИ 0,54–0,86 соответственно].

Заключение. Высокий базальный уровень ММП3 ($> 54,6$ нг/мл), а также сохраняющийся повышенный уровень данного показателя через 12 нед после начала терапии подкожной формой МТ ($> 25,1$ нг/мл) можно рассматривать в качестве вероятного предиктора неэффективности монотерапии МТ и необходимости назначения комбинированной терапии с использованием ГИБП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; матриксная металлопротеиназа 3; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Авдеева АС, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ и др. Роль матриксной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):38–43.

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE 3 IN PREDICTING THE EFFICIENCY OF THERAPY FOR EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: THE REMARK TRIAL

Avdeeva A.S.¹, Aleksandrova E.N.¹, Karateev D.E.¹, Luchikhina E.L.¹, Cherkasova M.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to investigate the impact of treatment with subcutaneous methotrexate (MTX) and combined therapy with MTX and biological agents (BA) on the serum level of matrix metalloproteinase 3 (MMP3); to estimate the informative value of determination of MMP3 levels for predicting the clinical efficiency of therapy for early rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. A total of 45 patients with early RA were examined. In all the patients, MTX as the first disease-modifying anti-rheumatic drug was subcutaneously injected at a dose of 10 mg/week with its rapid escalation up to 20–25 mg/week. When the efficacy of MTX was inadequate, a BA was added [82% of the patients received adalimumab, 13% — abatacept, and 5% — other BA]; the follow-up duration was 1 year. Serum MMP3 levels were measured using an enzyme immunoassay before, 12 and 24 weeks after initiation of therapy.

Results and discussion. After week 52 16 patients continued to receive monotherapy with subcutaneous MTX; BA were added to therapy in 29 patients in different follow-up periods.

In the patients with early RA, the baseline MMP3 level was significantly higher than that in healthy donors: 46.7 [15.5; 64.5] and 7.74 [5.5; 11.8] respectively ($p < 0.05$).

In the entire group, the level of MMP3 significantly declined after 12 and 24 weeks of therapy when it was 23.7 [1.5; 44.5] and 3.25 [0.025; 29.0], respectively. 16 patients who responded well to MTX after 52 weeks of therapy showed lower baseline inflammatory activity: (DAS28, 4.4 [4.4; 5.7], SDAI, 24.1 [16.9; 35.7], and CDAI, 20.7 [15.8; 30.0]) and MMP3 levels (10.6 [0.03; 38.1]) than those in 29 patients receiving the combined therapy: 6.05 [5.3; 6.7], 40.7 [26.7; 48.2], 35.8 [23.5; 42.8], and 58.8 [27.0; 106.3], respectively ($p < 0.05$).

ROC analysis established that the baseline MMP3 level of > 54.6 ng/ml and the persistent higher level of this parameter 12 weeks after the initiation of treatment with MTX (> 25.1 ng/ml) were associated with lack of efficiency of MTX monotherapy after 52 weeks and with the necessity of using combined therapy [area under the curve (AUC), 0.78; 95% confidence interval (CI), 0.63–0.93 and AUC, 0.96; 95% CI, 0.54–0.86, respectively].

Conclusion. The high baseline MMP3 level (> 54.6 ng/ml) and the persistent increased level of this parameter 12 weeks after initiation of therapy with subcutaneous MTX (> 25.1 ng/ml) may be regarded as a likely predictor for the inefficiency of MTX monotherapy and for the necessity of using BA.

Key words: rheumatoid arthritis; matrix metalloproteinase 3; methotrexate; biological agents.

For reference: Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Karateev DE, et al. Role of matrix metalloproteinase 3 in predicting the efficiency of therapy for early rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):38–43 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-38-43>

Современные принципы фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) основаны на ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), основным из которых является метотрексат (МТ), в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), а также на применении различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [1–3]. В ряде работ продемонстрировано, что краткосрочный и долгосрочный прогнозы РА гораздо более благоприятны при достижении ремиссии на ранних стадиях болезни [4, 5]. Большое количество клинических исследований [6–12] посвящено сравнению эффективности различных стратегий терапии раннего РА (с использованием монотерапии БПВП и ГИБП или их комбинации), однако проблема персонифицированного выбора оптимальной схемы лечения раннего РА по-прежнему остается актуальной. Диапазон времени, когда может быть получен максимальный эффект от противовоспалительных препаратов («окно возможностей»), составляет, по разным данным, 14–19 нед от начала заболевания [13], и назначение адекватной терапии именно в тот период позволяет добиться наилучших результатов лечения. Поэтому по-прежнему актуальной остается и проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонифицированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, секретирующихся клетками синовиальной оболочки сустава и ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В развитии суставной деструкции при РА важную роль играют три типа ММП: коллагеназы (ММП1, 8 и 13), стромелизины (ММП3) и желатиназы (ММП9), причем одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП3 [14–17].

Сывороточный уровень ММП3 может служить полезным маркером активности заболевания. В ряде работ показана корреляционная взаимосвязь концентрации ММП3 с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности: индексами DAS28, SDAI, уровнем С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САА), а также с содержанием провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 6, 8, интерферона γ (ИНФ γ) и васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) [18–21].

Уровень ММП3 в сыворотке крови положительно коррелирует с продукцией данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовита [22, 23]. В ряде работ было продемонстрировано достоверное снижение уровня ММП3 в сыворотке крови через 4 нед после проведения тотального эндопротезирования коленного сустава [22]. Также вызывает интерес работа W. Syversen и соавт. [23], продемонстрировавших взаимосвязь между выраженностью синовита и отека костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии и уровнями ММП3 и СРБ в сыворотке крови среди пациентов с ранним РА. Таким образом, ММП3 можно рассматри-

вать в качестве системного маркера, отражающего локальное воспаление суставов, полезным маркером активности заболевания и выраженности синовиального воспаления.

Определение уровня ММП3 может быть полезно для мониторингирования эффективности терапии. В ряде исследований продемонстрировано снижение сывороточной концентрации данного маркера у больных РА с хорошим эффектом БПВП и ГИБП [24–28]. В нашей работе мы проанализировали роль ММП3 в качестве предиктора эффективности терапии раннего РА.

Цель исследования — изучить влияние подкожной формы МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП, назначаемой в соответствии с концепцией «лечение до достижения цели», на уровень ММП3 и уровень воспалительной активности по индексам DAS28, SDAI и CDAI в первые 24 нед лечения; оценить информативность определения уровня ММП3 для прогнозирования клинической эффективности терапии раннего РА.

Материал и методы

Обследовано 45 больных ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные были включены в первое российское стратегическое исследование фармакотерапии РА — РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаАта и биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите) [29]. Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительностью заболевания около 7 мес, серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, I и II рентгенологическую стадию, II функциональный класс (ФК), умеренное нарушение жизнедеятельности (табл. 1), до включения в исследование пациенты не получали предшествующей терапии БПВП и глюкокортикоидами (ГК). Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма МТ (методжект) по 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг/нед. Каждые 12 нед больных осматривал эксперт и в зависимости от активности заболевания решался вопрос о смене лечения или продолжение прежней терапии. При недостаточной эффективности МТ к лечению добавлялись ГИБП. План исследования представлен на рис. 1. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, а затем каждые 12 нед. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [30], а также индексы активности CDAI и SDAI [31].

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

ление АЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 Ед/мл). Уровень ММПЗ в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов INVITROGEN (США). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя верхняя граница нормы составляла 28,8 нг/мл. При исследовании сывороток здоровых доноров (n=30) верхняя граница нормы не превышала 19,4 нг/мл. Уровень ММПЗ определяли до начала лечения, затем через 12, 24 и 36 нед (в группе комбинированной терапии). Исследуемые сыворотки хранили при -70 °С.

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) [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для оценки информативности определения уровня ММПЗ для прогнозирования эффективности терапии МТ использовалась характеристическая кривая (ROC-кривая), отражающая соотношение частоты истинно положительных (чувствительность) и ложноположительных (1-специфичность) результатов, с вычислением площади под кривой (ППК), варьирующей от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста).

Результаты

До начала терапии медианы индексов DAS28 (5,8 [4,9; 6,4]), SDAI (36,9 [21,6; 42,6]), CDAI (3,0 [18,4; 38,8]) соответствовали высокой активности заболевания. После 52-й недели лечения значение медианы DAS28 по группе в целом составила 2,4 [1,7; 4,2], SDAI – 4,4 [1,6; 13,1], CDAI – 4,0 [1,1; 12,6], что было достоверно ниже исходного уровня ($p<0,05$); хороший эффект по критериям EULAR регистрировался у 58,1% пациентов, удовлетворительный – у 30,2%, эффект отсутствовал у 11,6% больных; ремиссия заболевания по DAS28 была достигнута у 53,5% пациентов, по SDAI – у 47,6%, по CDAI – у 42,9%; низкая активность болезни по DAS28 – у 4,6% больных, по SDAI – у 23,8%, по CDAI – у 30,9%; у остальных пациентов сохранялась умеренная и высокая активность патологического процесса.

Монотерапию МТ продолжали получать 16 пациентов (группа монотерапии), медиана DAS28 в этой группе составила 1,7 [1,6; 4,1], SDAI – 1,9 [0,5; 8,9], CDAI – 1,5 [0,2; 9,5]; 29 больным в связи с недостаточной эффективностью МТ к терапии был добавлен ГИБП в различные сроки наблюдения [82% получали адалимумаб, 13% – абатацепт и 5% – другие ГИБП] – группа комбинированной терапии, медиана DAS28 в этой группе составила 3,1 [1,9; 4,3], SDAI – 6,2 [2,1; 16,8], CDAI – 6,0 [2,0; 15,3].

Уровень ММПЗ в группе пациентов с РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами: 46,7 [15,5; 64,5] и 7,8 [5,5; 11,8] нг/мл соответственно ($p<0,05$). Повышенный уровень данного показателя регистрировался у 64,4% больных. Была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь базального уровня ММПЗ с показателями активности заболевания: DAS28 ($r=0,55$; $p<0,05$),

SDAI ($r=0,45$; $p<0,05$), CDAI ($r=0,35$; $p<0,05$), СОЭ ($r=0,46$; $p<0,05$), уровнем СРБ ($r=0,66$; $p<0,05$), а также концентрацией IgM РФ ($r=0,32$; $p=0,03$). Через 24 нед после начала терапии сохранялась корреляционная взаимосвязь уровня ММПЗ с концентрацией СРБ ($r=0,52$; $p=0,0003$) и IgM РФ ($r=0,45$; $p=0,004$). Среди пациентов с повышенной концентрацией ММПЗ до начала терапии отмечались исходно достоверно более высокие активность заболевания, уровни острофазовых показателей и аутоантител по сравнению с группой больных с нормальным содержанием ММПЗ в сыворотке крови (табл. 2).

По группе в целом уровень ММПЗ достоверно снижался после 12-й и 24-й недель терапии на 49,3 и 93,0% от исходного и составил 23,7 [1,5; 44,5] и 3,25 [0,025; 29,0] нг/мл соответственно ($p<0,05$). На фоне монотерапии МТ данный показатель через 12 и 24 нед снижался на 49,3 и 99,7% от исходного уровня и составил 23,7 [1,5; 44,5] и 0,025 [0,025; 29,0] нг/мл ($p<0,05$); на фоне комбинированной терапии – на 45,9 и 88,4%; 31,7 [16,3; 72,0] и 7,0 [0,03; 29,0] нг/мл соответственно ($p<0,05$; рис. 2).

Также мы оценили исходную активность заболевания и уровень ММПЗ в группах пациентов в зависимости от эффекта МТ к 52-й неделе лечения. Среди больных с хорошим эффектом МТ (n=16) исходно регистрировалась более низкая воспалительная активность: DAS28 – 4,4 [4,4; 5,7], SDAI – 24,1 [16,9; 35,7], CDAI – 20,7 [15,8; 30,0] и уровень ММПЗ –

Таблица 1 Исходная характеристика пациентов (n=45), Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значения
Пол, м/ж, п	10/35
Возраст, годы	53,5 [46,0; 59,5]
Длительность заболевания, мес	7,0 [4,0; 11,5]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), %	11,1/84,4/4,5/0
ФК (I/II/III/IV), %	24,4/66,7/8,9/0
DAS28, баллы	5,8 [4,9; 6,4]
HAQ, баллы	1,5 [1,25; 2,0]
Уровень СРБ, мг/л	27,0 [9,7; 61,0]
IgM РФ, МЕ/мл:	108,0 [32,2; 245,0]
негативных, n (%)	4 (8,9)
низкопозитивных, n (%)	10 (22,2)
высокопозитивных, n (%)	31 (68,9)
АЦП, Ед/мл (n=25):	385,1 [200,0; 500,0]
негативных, n (%)	2 (4,4)
низкопозитивных, n (%)	3 (6,7)
высокопозитивных, n (%)	40 (88,9)

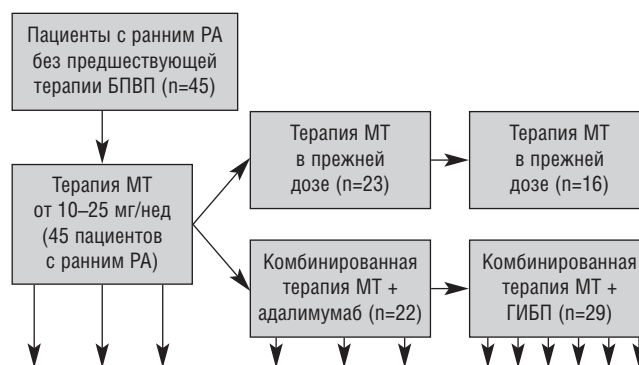


Рис. 1. План исследования

10,6 [0,03; 38,1] нг/мл — по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию (n=29): 6,05 [5,3; 6,7], 40,7 [26,7; 48,2], 35,8 [23,5; 42,8] и 58,8 [27,0; 106,3] нг/мл соответственно ($p < 0,05$ между группами во всех случаях; табл. 3).

Мы проанализировали информативность определения уровня ММПЗ до, а также через 12 нед после начала лечения МТ для прогнозирования эффективности препарата через 52 нед. По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ММПЗ $> 54,6$ нг/мл, а также сохраняющийся через 12 нед повышение уровня данного показателя $> 25,1$ нг/мл ассоциируются с отсутствием эффекта МТ через 52 нед и необходимостью назначения комбинированной терапии [ППК=0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,93 и ППК=0,96; 95% ДИ 0,54–0,86 соответственно; рис. 3].

Таблица 2 Клинико-лабораторные показатели в группах пациентов в зависимости от уровня ММПЗ в сыворотке крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Повышенный уровень ММПЗ ($> 19,4$ нг/мл)	Нормальный уровень ММПЗ ($\leq 19,4$ нг/мл)
DAS28	6,02 [5,4; 6,5]	4,99 [4,2; 5,5]
SDAI	38,4 [26,6; 47,2]	24,1 [18,04; 39,2]
COЭ	36,0 [20,0; 50,0]	20,0 [10,0; 31,0]
CRP	42,2 [18,8; 77,4]	11,2 [1,7; 25,6]
IgM РФ	151,0 [66,8; 429,0]	58,7 [19,6; 212,0]

Примечание. $p < 0,05$ между группами во всех случаях (здесь и в табл. 3).

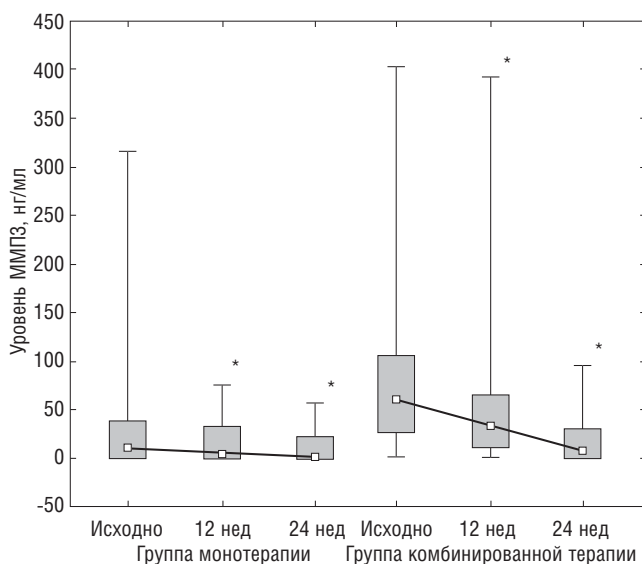


Рис. 2. Динамика уровня ММПЗ на фоне различных схем терапии; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Таблица 3 Исходная клинико-лабораторная активность заболевания в группах пациентов в зависимости от эффекта МТ к 52-й неделе терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Монотерапия МТ (n=16)	Комбинированная терапия (n=29)
DAS28	4,9 [4,4; 5,7]	6,05 [5,3; 6,7]
SDAI	24,1 [16,9; 35,7]	40,7 [26,7; 48,2]
CDAI	20,7 [15,8; 30,0]	35,8 [23,5; 42,8]
ММПЗ	10,6 [0,03; 38,1]	58,8 [27,0; 106,3]

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о важной роли ММПЗ для оценки активности заболевания, мониторинга эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения раннего РА. Повышенный сывороточный уровень ММПЗ ассоциируется с высокой клинической и лабораторной активностью заболевания. На животных моделях было убедительно продемонстрировано резкое увеличение активности ММПЗ в воспаленных суставах, что достоверно коррелировало с выраженностью клинических проявлений заболевания ($r = 0,715$; $p < 0,05$). Авторы также оценили влияние БПВП и ГИБП на активность ММПЗ *in vivo* на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей. Было установлено, что раннее назначение дексаметазона, а также комбинированной терапии МТ и этанерцепта приводит к максимальному снижению уровня ММПЗ в воспаленном суставе. Назначение монотерапии МТ и этанерцептом также оказывает положительное влияние на активность ММПЗ по сравнению с плацебо [32].

В нашей работе содержание ММПЗ в сыворотке крови положительно коррелировало с индексами активности DAS28, SDAI, CDAI, уровнями острофазовых показателей (СОЭ и CRP) и аутоантител — IgM РФ — как до, так и через 24 нед после начала лечения. Сходные данные были получены M.D. Posthumus и соавт. [18] при анализе уровней ММПЗ, CRP и СОЭ у 33 пациентов с ранним РА на протяжении 3 лет. Авторы установили прямую корреляционную взаимосвязь этих показателей при динамическом изучении, а также их связь с величинами DAS в период между 6-м и 30-м месяцами наблюдения. M. Green и соавт. [19] также продемонстрировали взаимосвязь базальных значений ММПЗ и ММП1 с уровнем CRP ($r = 0,42$; $r = 0,49$; $p < 0,001$). При этом в группе пациентов с базальным уровнем CRP > 10 мг/дл отмечалась наиболее высокая концентрация ММП1. Сходные данные были получены A. So и соавт. [20] при наблюдении за 53 пациентами с РА. Авторы установили положительную корреляцию уровней ММПЗ с CRP ($r = 0,43$; $p = 0,008$) и СОЭ ($r = 0,48$; $p = 0,0006$). M. Ally и соавт. [21] продемонстрировали корреляционную взаимосвязь концентрации ММПЗ с SDAI ($r = 0,29$; $p < 0,05$), уровнем CRP ($r = 0,39$; $p < 0,05$), САА ($r = 0,4$; $p < 0,05$), а также содержанием провоспалительных цитокинов: ИЛ8 ($r = 0,33$; $p < 0,05$), ИЛ6 ($r = 0,3$; $p < 0,05$), ИФН γ ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ВЭФР ($r = 0,28$; $p < 0,05$) и ИЛ12 ($r = 0,27$; $p < 0,05$) — в группе больных с ранним РА (n=128). На животных моделях также было убедительно продемонстрировано резкое увеличение активности ММПЗ в воспаленных суставах, что достоверно коррелировало с выраженностью клинических проявлений заболевания ($r = 0,715$) [32].

Содержание ММПЗ в сыворотке крови в нашей работе как на фоне монотерапии МТ, так и при использовании комбинации МТ и ГИБП снижалось уже после 12 нед лечения, достигая соответственно 49,3 и 45,9% от исходного уровня. Сходные данные были получены рядом исследователей. M. Posthumus и соавт. [24] выявили достоверное снижение уровня ММПЗ в группе пациентов с ранним РА (n=82) и хорошим эффектом терапии сульфасалазином или комбинированной терапии сульфасалазином и МТ. P. Garnero и соавт. [25], оценив динамику широкого спектра лабораторных маркеров костной и хрящевой деструкции у 416 больных РА, 277 из которых получали МТ в сочетании с тоцилизумабом (ТЦЗ) в дозе 4 или 8 мг/кг и 139 МТ + плацебо, выявили дозозависимое уменьшение концентрации

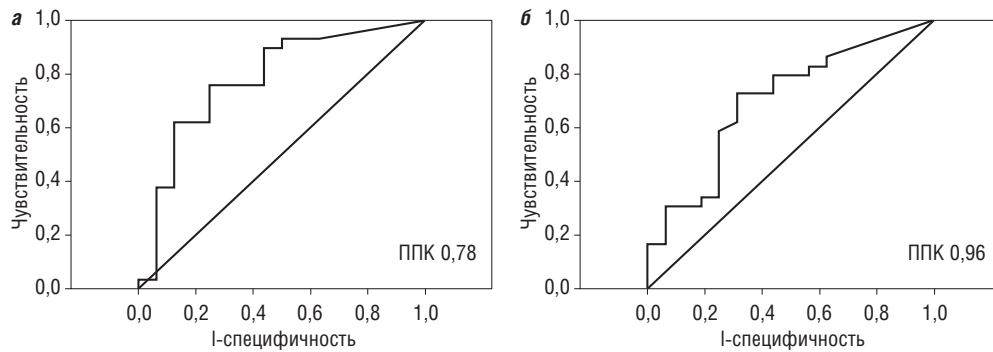


Рис. 3. ROC-кривая, отражающая информативность определения базального уровня ММРЗ (а), а также уровня ММРЗ после 12 нед терапии МТ (б) для прогнозирования эффективности препарата после 52 нед лечения

ММРЗ с 4-й до 24-й недели терапии в группах получавших 4 и 8 мг ТЦЗ ($p < 0,01$). I. Yokoe и соавт. [26] также обнаружено снижение уровня ММРЗ после 12 нед терапии ТЦЗ и инфликсимабом (ИНФ) на 62,12 и 31,02% соответственно. Сходные данные о снижении уровня ММРЗ на фоне терапии ИНФ и голимумабом были получены S. Visvanathan и соавт. (исследование ASPIRE) и M. Doyle и соавт. [27, 28].

Оценка уровня ММРЗ может быть полезна для мониторингирования эффективности терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. В исследовании Y. Urata и соавт. [33] для оценки активности заболевания и необходимости смены терапии использовались различные параметры: число болезненных и припухших суставов, уровень СРБ, а также оценка активности заболевания врачом (1-я группа); достижение ремиссии по DAS28 (2-я группа); нормализация уровня ММРЗ в сыворотке крови (3-я группа), а также одновременное достижение ремиссии по DAS28 и нормализация уровня ММРЗ (4-я группа). Было показано, что среди пациентов 4-й группы достоверно чаще развивалась ремиссия заболевания по DAS28 — 56% [$p < 0,01$ по сравнению с 1-й (21%) и 3-й (13%) группами], SDAI — 46% [$p < 0,05$ по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группами (15, 32 и 13% соответственно)], а также сочетание клинической ремиссии с отсутствием рентгенологического прогрессирования и нормализацией функционального статуса — 34% [$p < 0,05$ по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группами (6, 15 и 7% соответственно)]. Таким образом, использование суммарных индексов в комплексе с уровнем ММРЗ позволяет более точно оценить активность заболевания и эффективность терапии РА.

Определение базального уровня ММРЗ может быть полезно для прогнозирования клинической эффективности терапии БПВП и ГИБП при РА. В настоящем исследовании МТ был более эффективен у пациентов с исходным уровнем ММРЗ $< 54,6$ нг/мл, а также при его снижении $< 25,1$ нг/мл после 12 нед лечения. Сходные данные о роли ММРЗ для прогнозирования эффективности терапии были представлены в исследовании ASPIRE [34]. Пациенты, включенные

в данный протокол, были рандомизированы на три группы: ИНФ 3 мг/кг + МТ ($n=48$), ИНФ 6 мг/кг + МТ ($n=55$) и плацебо + МТ ($n=41$). Авторы продемонстрировали достоверную корреляционную взаимосвязь между базальным уровнем ММРЗ и улучшением по критериям ACR-N на 54-й неделе терапии ($r=0,319$; $p < 0,05$), а также лучший эффект препарата при более выраженном снижении уровня ММРЗ после 6 нед лечения ($r=-0,257$; $p < 0,05$) в группах, получавших ИНФ. Также было установлено, что пациенты с более высоким базальным уровнем ММРЗ чаще достигали 50% ответа по критериям ACR к 54-й неделе терапии разными дозами ИНФ. А. Kaneko и соавт. [35] при оценке эффективности ТЦЗ у 31 больного РА установлена положительная корреляционная взаимосвязь между концентрацией ММРЗ в сыворотке крови и активностью заболевания по CDAI на 12–52-й неделях терапии. При проведении ROC-анализа было достоверно продемонстрировано достижение низкой активности заболевания у 76,9% больных к 52-й неделе терапии ТЦЗ в случае уменьшения концентрации ММРЗ $< 80,6$ нг/мл к 24-й неделе лечения данным препаратом ($p=0,028$).

Таким образом, ММРЗ можно рассматривать в качестве полезного маркера для оценки активности заболевания, мониторингирования эффективности терапии БПВП и ГИБП, а также прогнозирования результатов лечения раннего РА, что является крайне важным для быстрого выбора оптимальной стратегии терапии и достижения ремиссии заболевания.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In.: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum*

- Dis. 2010;69:964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
4. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al; FIN-RACo Trial Group. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R122. doi: 10.1186/ar3060
5. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al; COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46:347-56. doi: 10.1002/art.10083
6. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:72-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162
7. De Jong PHPD, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):113. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.382
8. Villeneuve E, Nam JL, Hensor E, et al. Preliminary results of a multicenter randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:S96-S961.
9. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target Strategy in very Early Rheumatoid Arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2865-72. doi: 10.1002/art.30494
10. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1292-5. doi: 10.1136/ard.2010.142729
11. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3432-43. doi: 10.1002/art.20568
12. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study – a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37. doi: 10.1002/art.21519
13. Van Nies JA, Gaujoux-Viala C, Tsonaka R, et al. When does the therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis close? A study in two early RA cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):73. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5266
14. Burrage P, Mix K, Brinckerhoff C. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*. 2006;11:529-43. doi: 10.2741/1817
15. Murphy G, Knauper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 3):39-49. doi: 10.1186/ar572
16. Flannery C. MMPs and ADAMTSs: functional studies. *Front Biosci*. 2006;11:544-69. doi: 10.2741/1818
17. Ribbens C, Andre B, Kaye O, et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase 3 levels are increased in inflammatory arthritis whether erosive or not. *Rheumatology*. 2000;39:1357-65. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1357
18. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 in early rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and radiological progression. *J Rheumatol*. 2000;12(27):2761-8.
19. Green M, Gough A, Devlin J, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:83-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg037
20. So A, Chamot AM, Peclat V, Gerster JC. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis: correlation with systemic inflammation but not with erosive status. *Rheumatology*. 1999;38:407-10. doi: 10.1093/rheumatology/38.5.407
21. Ally M, Hodkinson B, Meyer P, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013; pub online 2013 April 7. doi: 10.1155/2013/183653
22. Kobayashi A, Naito S, Enomoto H, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:563-70.
23. Syversen S, Haavardsholm E, Boyesen P, et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:845-50. doi: 10.1136/ard.2009.122325
24. Posthumus M, Limburg P, Westra J, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 levels during treatment with sulfasalazine or combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:883-89.
25. Garner P, Thompson E, Woodworth T, Smolen J. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2010;62:33-43. doi: 10.1002/art.25053
26. Yokoe I, Nishio S, Sato H, Kobayashi H. Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks. *Mod Rheumatol*. 2011;21:710-4. doi: 10.3109/s10165-011-0474-z
27. Visvanathan S, Wagner C, Marini J, et al. The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: analyses from a randomized, placebo-controlled trial. *Ped Rheumatol*. 2010;8:24.
28. Doyle M, Rahman M, Frederick B, et al. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase 1, randomized, open-label trial. *Rheumatology*. 2013;52:1214-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes381
29. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
30. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407
31. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R796-806.
32. Tarner IH, Werner F, Schimmelpfennig C, et al. In vivo fluorescence-imaging of matrix metalloproteinase activity and response to therapy in an animal model of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):484. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2987
33. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:534-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200108
34. Visvanathan S, Marini J, Smolen J, et al. Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:1465-74.
35. Kaneko A, Kida D, Saito K, et al. Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3631-7. doi: 10.1007/s00296-011-2256-5

Остеопороз: оценка риска возникновения повторных малотравматичных переломов у женщин в постменопаузе

Добровольская О.В., 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: Ольга Валерьевна Добровольская; epid@irramn.ru

Contact: Olga Dobrovolskaya; epid@irramn.ru

Поступила 20.10.15

Цель исследования — оценить риск новых переломов в когорте женщин в постменопаузе, перенесших малотравматичный перелом, с использованием алгоритма FRAX® и сопоставить результат оценки с данными о переломах, произошедших в ходе проспективного наблюдения.

Материал и методы. В исследование включены 128 женщин (средний возраст 64,9±8,3 года) в постменопаузе, перенесших малотравматичные переломы пяти локализаций (бедро, предплечье, шейка плечевой кости, позвоночник и лодыжка). Оценка 10-летнего риска переломов была проведена с использованием алгоритма FRAX® как с учетом минеральной плотности кости (МПК), так и без нее. Регистрация новых остеопоротических переломов проводилась в течение трехлетнего проспективного наблюдения.

Результаты и обсуждение. Средние показатели риска по алгоритму FRAX® для всех новых остеопоротических переломов и переломов бедра по группе в целом составили 18,0±5,6 и 3,7±3,7% (без учета МПК), 17,9±6,6 и 3,5±4,0% (с учетом МПК), $p > 0,05$. Реальная частота повторных переломов за 3 года составила 17,2%. У женщин, перенесших малотравматичные переломы проксимального отдела бедра, шейки плечевой кости и позвоночника, за 3 года частота повторных переломов составила 28,6; 25,0 и 22,8% соответственно, что превышало расчетный 10-летний риск переломов для данных локализаций. Наличие множественных малотравматичных переломов по сравнению с одним переломом в анамнезе увеличивало вероятность нового перелома в 3,63 раза среди женщин с высоким и в 9,43 раза — с низким расчетным показателем риска по FRAX®.

Заключение. Трехлетнее проспективное наблюдение показало, что в алгоритме FRAX® имеется недооценка риска, связанного с наличием повторных переломов в анамнезе; кроме того, новые переломы достоверно чаще возникают у лиц, перенесших малотравматичные переломы в области проксимального отдела бедра, шейки плечевой кости и позвоночника.

Ключевые слова: постменопауза; постменопаузальный остеопороз; остеопоротические переломы; FRAX®.

Для ссылки: Добровольская ОВ, Торопцова НВ. Остеопороз: оценка риска возникновения повторных малотравматичных переломов у женщин в постменопаузе. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):44-48.

OSTEOPOROSIS: ASSESSMENT OF A RISK FOR RECURRENT LOW-TRAUMA FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V.

Objective: to assess a risk for new fractures in a cohort of postmenopausal women who have sustained low-trauma fractures, by using the FRAX® algorithm, and to compare the assessments with data on the fractures have occurred during a prospective follow-up study.

Subjects and methods. The investigation enrolled 128 postmenopausal women (mean age, 64.9±8.3 years) who had sustained low-trauma fractures at five sites (the hip, forearm, humeral neck, vertebral column, and ankle). A ten-year fracture risk was assessed using the FRAX® algorithm with and without regard for bone mineral density (BMD). New osteoporotic fractures were recorded during a three-year prospective follow-up study.

Results and discussion. The average FRAX® algorithm values for all new osteoporotic and hip fractures in the entire group were 18.0±5.6 and 3.7±3.7% (without consideration of BMD), 17.9±6.6 and 3.5±4.0% (with consideration of BMD) ($p > 0.05$). The true incidence of recurrent fractures over 3 years was 17.2%. During 3 years, the incidence of recurrent fractures in the women who had sustained low-trauma fractures of the proximal hip, humeral neck, and spinal column was 28.6, 25.0, and 22.8%, respectively, which exceeded the estimated 10-year fracture risk for these sites. The history of multiple low-trauma fractures versus single one increased the risk for subsequent fractures by 3.63 and 9.43 times among women with high or low estimated FRAX risk rate, respectively.

Conclusion. The three-year prospective follow-up study has shown that the FRAX® algorithm underestimated the risk associated with the presence of recurrent fractures in the history; moreover, new fractures significantly more commonly occur in persons who have sustained low-trauma fractures in the proximal hip, humeral neck, and vertebral column.

Key words: postmenopause; postmenopausal osteoporosis; osteoporotic fractures; FRAX®.

For reference: Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV. Osteoporosis: Assessment of a risk for recurrent low-trauma fractures in postmenopausal women. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):44-48 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-44-48>

Одной из важнейших современных демографических тенденций является увеличение количества людей старших возрастных групп и соответственно нарастание количества возраст-зависимых заболеваний,

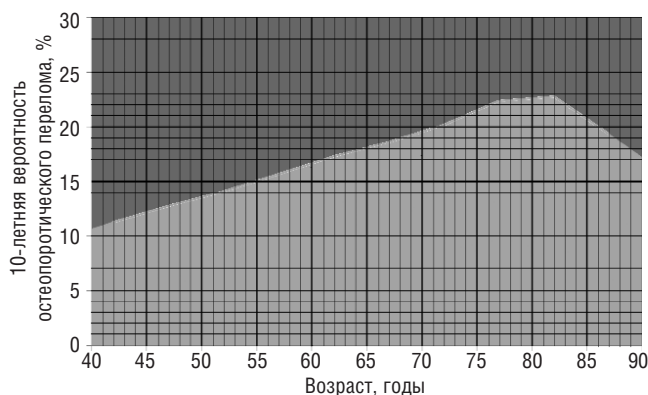
к которым относится и остеопороз (ОП). Его коварство связано с отсутствием ранних признаков, а основными клиническими проявлениями служат малотравматичные переломы, которые и определяют в первую

очередь социально-экономическую значимость этого заболевания, так как на их лечение затрачиваются значительные средства.

В связи с тяжестью последствий ОП весьма актуальной является оценка ближайшего и отдаленного риска малотравматичных переломов у разных категорий населения, в первую очередь у женщин старше 50 лет. По данным систематического обзора К.Н. Rubin и соавт. [1], в настоящее время существует 48 различных шкал для выявления лиц с повышенным риском малотравматичных переломов. При этом значительная часть шкал недостаточно хорошо валидированы (только 6 из 48 шкал тестировались два раза и более в целевой популяции пациентов с соблюдением качественных методологических подходов к исследованию).

В современных проспективных клинических и эпидемиологических исследованиях наиболее часто применяется алгоритм FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), разработанный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для оценки риска переломов и модифицированный для разных стран с учетом национальных результатов эпидемиологических исследований. Он представляет собой инструмент оценки 10-летней вероятности остеопоротических переломов у конкретного человека в возрасте 40 лет и старше как отдельно для переломов проксимального отдела бедра (ПОБ), так и для любых основных остеопоротических переломов. Алгоритм FRAX® является наиболее валидированной методикой оценки отдаленного риска малотравматичных переломов и основан на индивидуальной для каждого человека модели, включающей клинично-анамнестические факторы риска. При этом наличие малотравматичного перелома в анамнезе имеет значительный удельный вес для прогнозирования риска возможных новых остеопоротических переломов [2–4]. Показатель минеральной плотности кости (МПК) в области шейки бедра может использоваться в качестве дополнительной опции при расчете FRAX®, но не является обязательным для прогнозирования 10-летнего риска перелома.

В последние годы были опубликованы результаты проведенных в разных странах мира многочисленных клинических [5–7] и эпидемиологических [8–11] исследований, в которых часто применялся различный подход к интерпретации результатов 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов. Так, в первых представленных публикациях использовалось разделе-



Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов

ние обследованных лиц в зависимости от полученных показателей на группы: 1) низкого риска любых остеопоротических переломов — при его значении <10%, которое не требует назначения терапии; 2) среднего риска (10–20%) — требуется проведение профилактических мероприятий; 3) высокого, >20%, риска, когда показано назначение противоостеопоротической терапии, даже если при измерении МПК не выявлено ее снижения, соответствующего критериям ОП [Т-критерий $\leq 2,5$ стандартного отклонения (СО)]. Для перелома только ПОБ риск >3% также рассматривался как высокий. Такое же разделение на группы риска было и в некоторых исследованиях, проведенных в России [12–14], что, возможно, влияло на прогностическую ценность данного алгоритма. Это влияние было продемонстрировано Л.Ю. Мешалкиной [15] в ходе проспективного исследования, в которое были включены 200 женщин пожилого возраста (средний возраст $75,1 \pm 7,3$ года). У них была рассчитана 10-летняя вероятность переломов по алгоритму FRAX® на момент включения в исследование, а затем определена реальная частота возникновения переломов в ходе 5-летнего наблюдения. Средняя 10-летняя вероятность развития любого остеопоротического перелома в изученной выборке составляла 14,4% без учета результатов денситометрии и 12,3% с учетом результатов денситометрии. В течение 5 лет малотравматичные переломы были отмечены у 34% пациенток, что существенно превышало расчетный показатель для 10-летнего периода.

В настоящее время в европейских странах и России используется возраст-зависимая модель, позволяющая учитывать полученный показатель 10-летнего абсолютного риска переломов в соотношении с возрастом пациента. В 2012 г. была разработана российская модель и построен возраст-зависимый график порога терапевтического вмешательства: если пересечение двух вышеуказанных параметров на графике приходится на верхнюю (темную) зону, то пациенту показано лечение противоостеопоротическими препаратами (см. рисунок).

Целью нашего исследования являлась оценка риска новых переломов в когорте женщин, перенесших малотравматичный перелом, с использованием алгоритма FRAX® и сопоставление ее результатов с данными о повторных переломах, случившихся в ходе 3-летнего наблюдения.

Материал и методы

В исследование были включены 128 женщин (средний возраст $64,9 \pm 8,3$ года) в постменопаузе, перенесших малотравматичные переломы пяти локализаций (ПОБ, предплечья, шейки плечевой кости, позвоночника и лодыжки). Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку обезличенных персональных данных. Оценка 10-летнего риска возникновения остеопоротических переломов была проведена по алгоритму FRAX® для России, доступному на официальном сайте на странице <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>, как без учета (МПК-; $n=128$), так и с учетом (МПК+; $n=108$) показателя МПК в шейке бедра. После 3 лет проспективного наблюдения было проведено сравнение расчетного риска с полученными данными о произошедших повторных остеопоротических переломах.

Таблица 1 10-летний риск (%) новых основных остеопоротических переломов и перелома ПОВ в подгруппах пациенток с малотравматичными переломами разной локализации по FRAX®, M±SD

Локализация перенесенного ранее малотравматичного перелома	Локализация нового перелома			
	все основные локализации (МПК-)	ПОВ (МПК-)	все основные локализации (МПК+)	ПОВ (МПК+)
ПОВ	20,2±7,5	5,8±6,8	22,4±7,0	6,1±5,7
Предплечье	18,3±4,5	3,2±2,5	18,5±8,5	3,3±5,2
Шейка плечевой кости	18,2±5,0	3,2±2,0	17,5±4,0	3,0±2,2
Позвоночник	18,2±5,5	4,2±3,2	17,5±5,4	3,7±3,3
Лодыжка	13,5±3,4	1,4±0,6	14,5±5,9	1,8±1,7
Все локализации	18,0±5,6	3,7±3,7	17,9±6,6	3,5±4,0
Критерий Краскела–Уоллиса	H (4, n=128) = 19,22224 p=0,0007	H (4, n=128) = 25,67340 p=0,0000	H (4, n=108) = 10,54041 p=0,0322	H (4, n=108) = 13,25362 p=0,0101

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, США).

Результаты

Средние показатели риска по алгоритму FRAX® для всех новых остеопоротических переломов и переломов ПОВ по группе в целом составили соответственно 18,0±5,6 и 3,7±3,7% (МПК-) и 17,9±6,6 и 3,5±4,0% (МПК+), $p>0,05$ (табл. 1).

Проведенный апостериорный анализ различий 10-летнего риска без учета МПК при переломах разной локализации показал, что пациентки с переломом лодыжки имели в среднем достоверно меньший 10-летний риск новых основных переломов по сравнению с пациентками, перенесшими малотравматичные переломы иной локализации ($p<0,01$), однако риск перелома бедра у этих пациенток не отличался от такового у больных, перенесших переломы предплечья и шейки плечевой кости.

При анализе 10-летнего риска переломов с учетом МПК также было обнаружено, что подгруппы пациенток с малотравматичными переломами разной локализации достоверно различались по риску основных остеопоротических переломов. Так, женщины с малотравматичными переломами ПОВ имели в среднем достоверно более высокий 10-летний риск как всех новых основных остеопоротических переломов, так и переломов ПОВ по сравнению с женщинами, перенесшими перелом лодыжки ($p=0,0016$ и $p=0,0076$ соответственно). Кроме того, они имели более высокий риск основных переломов по сравнению с лицами, перенесшими перелом позвоночника ($p=0,044$). Достоверных различий между другими подгруппами не было выявлено.

В ходе трехлетнего проспективного наблюдения 22 женщины перенесли повторные малотравматичные переломы, 17 (77%) из этих пациенток имели высокий показатель риска по алгоритму FRAX®, а у 9 (41%) в анамнезе уже были переломы, произошедшие в возрасте старше 50 лет. Еще 55 пациенток также имели высокий показатель риска, но в течение трехлетнего периода повторных переломов у них не было, хотя 13 (24%) из них уже имели в анамнезе малотравматичные переломы. Таким образом, среди пациенток с высоким расчетным показателем риска, имевших суммарно более одного малотравматичного перелома, вероятность возникновения повторных переломов в течение 3 лет наблюдения была

выше в 3,63 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,02 – 13,26; $p=0,022$] раза, чем у женщин, перенесших только один перелом. У 3 из 5 пациенток с низким расчетным показателем риска, у которых также произошел повторный перелом в ходе трехлетнего проспективного наблюдения, были переломы в анамнезе до включения в исследование. Еще 51 пациентка имела низкий показатель риска, рассчитанный с использованием алгоритма FRAX®, но новых переломов за период наблюдения у них не произошло, хотя у 7 из этих женщин в анамнезе также имелись повторные переломы. Таким образом, вероятность повторных переломов среди женщин с низким расчетным показателем риска, имевших более одного малотравматичного перелома, в 9,43 (95% ДИ 1,01–103,23; $p=0,035$) раза выше, чем у женщин, перенесших один перелом.

Новые малотравматичные переломы в течение 3 лет наблюдения отмечены у существенного числа женщин (17,2% в среднем по группе). У женщин с переломами ПОВ, шейки плечевой кости и позвоночника любые повторные переломы встречались достоверно чаще по сравнению с теми, кто ранее перенес переломы предплечья и лодыжки ($p=0,050$; табл. 2).

Среди женщин разных возрастных групп не было выявлено различий по частоте повторных переломов. Пациентки с вновь произошедшими переломами за время проспективного наблюдения не отличались по количеству сопутствующих заболеваний от лиц без повторных переломов.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациенток с малотравматичными переломами 10-летний риск всех повторных переломов и повторных переломов бедра, оцененный с использованием алгоритма FRAX® (адаптированного к российской популяции),

Таблица 2 Частота повторных малотравматичных переломов во время трехлетнего наблюдения

Локализация перелома	Число женщин, у которых произошел повторный перелом, n (%)
ПОВ (n=21)	6 (28,6)
Предплечье (n=28)	1 (3,5)
Плечо (n=24)	6 (25,0)
Позвоночник (n=35)	8 (22,8)
Лодыжка (n=20)	1 (5,0)
Всего	22 (17,2)

достаточно велик. Меньший риск повторных переломов, оцененный с использованием алгоритма FRAX® с учетом или без учета МПК, отмечен у женщин с малотравматичным переломом лодыжки, что может быть связано с достоверно более молодым возрастом пациенток в этой группе по сравнению с женщинами, перенесшими переломы других локализаций. Достоверно более высокий риск повторных переломов ПОБ, оцененный с использованием алгоритма FRAX® с учетом МПК, отмечен у женщин с переломами ПОБ, что связано с более низкими показателями МПК в шейке бедра, выявленными при денситометрии.

Таким образом, нами обнаружено, что у женщин, суммарно имевших более одного малотравматичного перелома и высокий показатель по алгоритму FRAX®, риск нового остеопоротического перелома в 3,63 раза выше, чем у пациенток, имевших высокий расчетный показатель риска и один перелом на момент включения в исследование. В то же время у женщин, имевших расчетный показатель ниже порога терапевтического вмешательства и более одного малотравматичного перелома в анамнезе, риск возникновения нового перелома по сравнению с теми, кто перенес только один перелом, оказался значительно выше — в 9,43 раза.

Обсуждение

Прогностическая ценность алгоритма FRAX® в настоящее время продолжает широко обсуждаться разными исследователями. Так, в исследовании FRIDEX реальная частота любых остеопоротических переломов и, в частности, малотравматичного перелома ПОБ в течение 10-летнего периода наблюдения оказалась соответственно в 2,4 и 2,8 раза выше, чем соответствующие показатели, рассчитанные по алгоритму FRAX® без учета МПК. При определении риска с учетом МПК шейки бедра она была выше соответственно в 2,2 и 2,3 раза [16]. По данным французского исследования OFELY, расчетная оценка 10-летнего риска у женщин старше 65 лет со сниженной МПК оказалась на 48% меньше, чем реальная частота малотравматичных переломов [17]. В нашем исследовании 72 (56%) женщины имели высокий уровень риска новых остеопоротических переломов, рассчитанный по алгоритму FRAX®; 17 (23%) из них перенесли повторные малотравматичные переломы в течение 3 лет наблюдения. При анализе наших данных накопленная доля женщин с повторными переломами после малотравматичных переломов ПОБ, шейки плечевой кости и позвоночника за 3 года наблюдения составила 28,6; 25,0 и 22,8%, при среднем прогнозируемом 10-летнем риске с учетом МПК — 20,2; 18,2 и 18,2% соответственно, а без включения в расчет МПК — 22,4; 17,5 и 17,5% соответственно, т. е. всего за 3 года уже бы-

ла превышена прогнозируемая частота переломов для данных локализаций.

В обзорных публикациях указывалось, что расчетные показатели риска остеопоротических переломов по алгоритму FRAX® (с учетом МПК или без нее) могут давать заниженную оценку у некоторых пациентов [18, 19]. В числе факторов, возможно занижающих оценку риска новых остеопоротических переломов, указывались пожилой возраст [17, 20], множественность факторов риска ОП, ранее перенесенные малотравматичные переломы, особенно повторные [21]. И в нашем проспективном наблюдении было установлено, что у лиц с высоким расчетным риском и множественными переломами риск нового перелома увеличивался почти в четыре раза. В то же время следует отметить, что у женщин с низким расчетным риском наличие повторных малотравматичных переломов в анамнезе достоверно увеличивало риск возникновения нового остеопоротического перелома более чем в 9 раз.

Локализация ранее перенесенных малотравматичных переломов не рассматривалась в числе факторов, потенциально влияющих на предсказательную ценность алгоритма FRAX®. Результаты нашего анализа показали, что переломы ПОБ, шейки плечевой кости и позвоночника должны приниматься во внимание как дополнительный отягчающий фактор при определении риска возникновения новых переломов.

Заключение

Наше трехлетнее проспективное наблюдение за когортой женщин в возрасте 50 лет и старше показало, что в алгоритме FRAX®, используемом для оценки 10-летнего риска возникновения остеопоротических переломов, имеется недооценка риска, связанного с наличием повторных переломов в анамнезе, которые увеличивают риск новых остеопоротических переломов в 3–9 раз по сравнению с лицами, перенесшими только один перелом. Кроме того, должна учитываться локализация малотравматичного перелома, так как риск повторных переломов достоверно выше у лиц, перенесших малотравматичные переломы в области ПОБ, шейки плечевой кости и позвоночника.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №331 «Перспективное изучение осложнений остеопороза: качество жизни пациентов и стоимость лечения остеопоротических переломов», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, et al. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. *Bone Miner Res.* 2013 Aug;28(8):1701-17. doi: 10.1002/jbmr.1956
- Kanis JA; on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. Sheffield, UK: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2007.
- Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16:581-9. doi: 10.1007/s00198-004-1780-5
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX® и оценка риска перелома у мужчин и женщин в Великобритании. Остеопороз и остеопатия. 2008;2(2):38-44 [FRAX® and assessment of risk of fracture in men and women in the UK. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and osteopathy.* 2008;2(2):38-44 (In Russ.)].

5. Donaldson MG, Palermo L, Ensrud KE, et al. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX® score and femoral neck bone mineral density: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res*. 2012 Aug;27(8):1804-10. doi: 10.1002/jbmr.1625
6. Kim K, Svedbom A, Luo X, et al. Comparative cost-effectiveness of bazedoxifene and raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Europe, using the FRAX® algorithm. *Osteoporos Int*. 2014 Jan;25(1):325-37. doi: 10.1007/s00198-013-2521-4
7. Fiore CE, Gaudio A. When the FRAX® test is applied to controlled clinical trials. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2012 Sep;9(3):135-7.
8. Catalano A, Morabito N, Basile G, et al. Fracture risk assessment in postmenopausal women referred to an Italian center for osteoporosis: a single day experience in Messina. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013 Sep;10(3):191-4.
9. Pang WY, Inderjeeth CA. FRAX® without bone mineral density versus osteoporosis self-assessment screening tool as predictors of osteoporosis in primary screening of individuals aged 70 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Mar;62(3):442-6. doi: 10.1111/jgs.12696
10. Crandall CJ, Larson J, Gourlay ML, et al. Osteoporosis screening in postmenopausal women 50-64 years-old: Comparison of U.S. preventive services task force strategy and two traditional strategies in the women's health initiative. *J Bone Miner Res*. 2014;29(7):1661-6. doi: 10.1002/jbmr.2174
11. Cheung E, Cheung CL, Kung AW, Tan KC. Possible FRAX®-based intervention thresholds for a cohort of Chinese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2014 Mar;25(3):1017-23. doi: 10.1007/s00198-013-2553-9
12. Кирпикова МН. Дифференцированный подход к диагностике и лечению постменопаузального остеопороза. Дис. ... докт. мед. наук. Иваново; 2011. 222 с. [Kirkpikova MN. *Differentsirovannyi podkhod k diagnostike i lecheniyu postmenopauzal'nogo osteoporoza*. Dis. ... dokt. med. nauk [Differentiated approach to the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Doct dis.]. Ivanovo; 2011. 222 p.]
13. Попов АА, Струнина МВ, Телющенко МВ. Оценка абсолютного риска переломов у пациентов с выявленным остеопорозом дистального отдела предплечья. Остеопороз и остеопатии. 2012;(3):3-6 [Popov AA, Strunina MV, Telyushchenko MV. Evaluation of absolute fracture risk in patients diagnosed with osteoporosis of the distal forearm. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and osteopathy*. 2012;(3):3-6 (In Russ.)].
14. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии. Фарматека. 2012;(6):90-3 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Social program «Osteoskrining Russia» in action. *Farmateka*. 2012;(6):90-3 (In Russ.)].
15. Мешалкина ЛЮ. Сравнительная оценка десятилетней вероятности по шкале FRAX® и реальной частоты переломов у женщин пожилого возраста с остеопорозом. Клиническая геронтология. 2012;18(1-2):19-22 [Meshalkina LYu. Comparative evaluation of the ten-year probability scale FRAX® and the real incidence of fractures in elderly women with osteoporosis. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2012;18(1-2):19-22 (In Russ.)].
16. Azagra R, Roca G, Encabo G, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Oct 22;13:204. doi: 10.1186/1471-2474-13-204
17. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX® tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res*. 2010 Oct;25(10):2101-7. doi: 10.1002/jbmr.106
18. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX®: A US perspective. *Curr Osteoporos Rep*. 2010 Dec;8(4):192-7. doi: 10.1007/s11914-010-0032-1
19. Donaldson MG, Cawthon PM, Schousboe JT, et al; Study of Osteoporotic Fractures (SOF). Novel methods to evaluate fracture risk models. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1767-73. doi: 10.1002/jbmr.371
20. Roux S, Cabana F, Carrier N, et al. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) underestimates incident and recurrent fractures in consecutive patients with fragility fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul;99(7):2400-8. doi: 10.1210/jc.2013-4507
21. Setty N, Leboff MS, Thornhill TS, et al. Underestimated fracture probability in patients with unilateral hip osteoarthritis as calculated by FRAX®. *J Clin Densitom*. 2011 Oct-Dec;14(4):447-52. doi: 10.1016/j.jocd.2011.06.001

Генетические полиморфизмы фарнезил-дифосфат синтазы (FDPS) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (GGSP1) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование

Крылов М.Ю.¹, Никитинская О.А.¹, Самаркина Е.Ю.¹,
Демин Н.В.¹, Торопцова Н.В.¹

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

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

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов;
mekry@yandex.ru

Contact: Mikhail Krylov;
mekry@yandex.ru

Поступила 19.06.15

Минеральная плотность кости (МПК) на 60–80% обусловлена генетическими факторами, которые являются важным наследственным компонентом, определяющим предрасположенность к остеопорозу (ОП). Ранее было показано влияние отдельных полиморфных генов на эффективность проводимой противоостеопоротической терапии.

Цель исследования — изучить влияние полиморфизмов генов фарнезил-дифосфат синтазы (*FDPS*) и геранилгеранил-дифосфат синтазы 1 (*GGSP1*) на динамику МПК на фоне 12-месячной терапии бисфосфонатами (БФ) у женщин с постменопаузальным ОП.

Материал и методы. В исследование включены 53 женщины с ОП. МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра определяли с помощью рентгеновской денситометрии до и после лечения БФ. Полиморфизмы -99A/C и -8188T ins/del генов *FDPS* и *GGSP1* исследованы методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Динамика МПК была менее выражена у женщин с аллелью С полиморфизма -99A/C гена *FDPS* по сравнению с носителями генотипа AA: $2,3 \pm 3,6$ и $4,4 \pm 3,8\%$ ($p=0,062$) в позвоночнике; $0,6 \pm 3,1$ и $2,8 \pm 4,5\%$ ($p=0,075$) — в шейке бедра; $0,5 \pm 2,9$ и $2,5 \pm 2,8\%$ ($p=0,020$) — в области всего бедра соответственно. По данным денситометрии шейки бедра наблюдался значительно более слабый ответ на лечение БФ у больных — носителей мутантного генотипа del/del полиморфизма -8188T ins/del гена *GGSP1* по сравнению с диким генотипом ins/ins ($0,8 \pm 4,2$ и $4,1 \pm 2,5\%$ соответственно; $p=0,030$). В других областях измерения МПК достоверных различий для данного полиморфизма не выявлено.

Выводы. Представленное пилотное исследование показало, что изученные полиморфизмы генов *FDPS* и *GGSP1* могут быть предикторами ответа на терапию БФ у больных ОП. Для подтверждения наших результатов необходимы дальнейшие исследования, которые будут способствовать выбору наиболее эффективной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: эффективность терапии; полиморфизмы; остеопороз; бисфосфонаты; фармакогенетика.

Для ссылки: Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ и др. Генетические полиморфизмы фарнезил-дифосфат синтазы (*FDPS*) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (*GGSP1*) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):49–52.

FARNESYL DIPHOSPHATE SYNTHASE (FDRS) AND GERANYLGERANYL DIPHOSPHATE SYNTHASE (GGSP1) GENE POLYMORPHISMS AND EFFICIENCY OF THERAPY WITH BISPHOSPHONATES IN RUSSIAN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: A PILOT STUDY

Krylov M.Yu.¹, Nikitinskaya O.A.¹, Samarkina E.Yu.¹, Demin N.V.¹, Toroptsova N.V.¹

Genetic factors that are an important hereditary component determining a predisposition to osteoporosis (OP) are 60–80% responsible for bone mineral density (BMD). Some polymorphic genes have been previously shown to affect the efficiency of performed anti-osteoporotic therapy.

Objective: to study the impact of farnesyl diphosphate synthase (*FDRS*) and geranylgeranyl diphosphate synthase (*GGSP1*) gene polymorphisms on BMD changes during 12-month therapy with bisphosphonates (BP) in women with postmenopausal OP.

Subjects and methods. The investigation enrolled 53 women with OP. Spine and proximal femur BMD was determined using X-ray densitometry before and after BP treatment. The -99A/C and -8188T ins/del polymorphisms in the *FDPS* and *GGSP1* genes were investigated using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. The BMD changes were less marked in women with the C allele of C/T -99/C polymorphism in the *FDPS* gene than those in carriers of the genotype AA: 2.3 ± 3.6 and $4.4 \pm 3.8\%$ ($p = 0.062$) in the spine; 0.6 ± 3.1 and $2.8 \pm 4.5\%$ ($p = 0.075$) in the femoral neck; 0.5 ± 2.9 and $2.5 \pm 2.8\%$ ($p = 0.020$) in the entire femur, respectively. Femoral neck densitometry showed a significantly weaker response to BP treatment in the patients carrying the mutant genotype del/del of *GGSP1* -8188T ins/del polymorphism than in those with the wild-type genotype ins/ins (0.8 ± 4.2 and $4.1 \pm 2.5\%$, respectively; $p = 0.030$). No significant differences for this polymorphism were found in other areas of BMD measurement.

Conclusion. The described pilot study has indicated that the examined *FDPS* and *GGSP1* gene polymorphisms may be predictors for a response to BP therapy in patients with OP. Further investigations that will contribute to the choice of the most effective therapy for this disease are needed to confirm our results.

Keywords: therapeutic efficiency; polymorphisms; osteoporosis; bisphosphonates; pharmacogenetics.

For reference: Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, et al. Genetic polymorphisms of farnesyl diphosphate synthase (*FDPS*) and geranylgeranyl diphosphate synthase (*GGPSI*) and efficiency of therapy with bisphosphonates in Russian women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):49-52 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-49-52>

Остеопороз (ОП) — распространенное хроническое системное заболевание костной ткани, связанное с потерей ее массы и повышенным риском переломов. Для лечения ОП применяются различные по механизму действия лекарственные препараты, которые доказали свою эффективность в повышении минеральной плотности кости (МПК) и снижении риска переломов. Препаратами выбора считаются бисфосфонаты (БФ), которые ингибируют процесс костной резорбции. Увеличение МПК за 3 года перорального приема БФ достигает 8% в позвоночнике и 3,5% в бедре, при этом отмечается снижение риска переломов различной локализации до 50%. Однако у части пациентов это лечение не дает положительного эффекта, и только у 70–75% больных в клинических исследованиях было отмечено повышение МПК при назначении БФ [1–3]. Существование резистентных к БФ пациентов представляет потенциальную проблему для клиницистов [4]. Идентифицировать больных с отсутствием ответа или со слабым ответом на БФ можно по характеру динамики уровня биохимических маркеров костного метаболизма через 3 мес от начала лечения [5] или изменения МПК через 6–12 мес [6].

Наблюдаемые различия ответа на терапию могут быть связаны с комплексом генетических факторов. Так, А.М. Qureshi и соавт. [7] выявили достоверные ассоциации между генетическими полиморфизмами гена коллагена 1-го типа $\alpha 1$ и динамикой МПК на фоне лечения алендронатом. Увеличение МПК шейки бедра на фоне терапии этидронатом было связано с полиморфизмом рецептора витамина D [8, 9].

Лечение БФ приводит к снижению в сыворотке крови уровней фарнезил- и геранилгеранил-дифосфат синтаз, которые относятся к ферментам-мишеням биосинтеза изопреноидного пути остеокластогенеза, что инициирует процесс апоптоза остеокластов [10]. На основании этого мы предположили, что полиморфизмы генов, кодирующих эти ферменты (соответственно *FDPS* и *GGPSI*), могут быть генетическими маркерами ответа на терапию БФ.

Материал и методы

В исследование включены 53 женщины в постменопаузе с диагнозом ОП, который был подтвержден при костной денситометрии по Т-критерию менее $-2,5 \pm SD$ в любом из измеряемых аксиальных отделов скелета. Больные получали перорально БФ в течение 12 мес, комплаентность составила $>80\%$. В исследование не включались пациенты с признаками вторичного ОП. Все участники подписали информированное согласие.

МПК ($г/см^2$) поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}), шейки бедра (ШБ) и всего бедра (ВБ) была измерена методом DXA (Hologic 4500A) до и после 12 мес лечения. К группе не ответивших на лечение были отнесены пациенты, у которых после 1 года терапии МПК не увеличивалась хотя бы в одной из измеряемых областей.

У всех пациентов из периферической крови была выделена ДНК с помощью коммерческого набора iPrep™PureLink™ gDNA Blood Kit согласно прилагаемому

протоколу. Полиморфизмы $-99 A/C$ гена *FDPS* и $-8188T ins/del$ гена *GGPSI* были определены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием флуоресцентных меток с помощью анализатора ABI 7300 (ABI, Foster City, CA, США). Меченые зонды и праймеры были синтезированы в компании «Синтол» (Москва).

Различия демографических характеристик между ответившими и не ответившими на лечение оценивались с использованием t-теста для независимых групп. Количественные данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD). Обе группы анализировались отдельно по каждой изученной области скелета. Для анализа связи полиморфизмов изученных генов с величиной изменения в МПК L_{1-IV} , ШБ и ВБ в общей группе больных после проведенной терапии был использован ANOVA post hoc тест с поправкой Тьюки. Уровень $p < 0,05$ был принят за статистически значимый.

Статистический анализ был проведен при помощи пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты

Характеристика изучаемой когорты представлена в табл. 1. Отсутствие ответа на терапию БФ было отмечено у 29 больных: у 10 (18,9%) в области L_{1-IV} , у 15 (28,3%) — в ШБ, у 12 (22,6%) — ВБ; у 7 (13,2%) — в двух и у 1 (1,9%) — во всех трех областях измерения. Между группами ответивших и не ответивших на лечение не выявлено статистически достоверных различий по возрасту, росту, массе тела, ИМТ и МПК.

Распределение частот генотипов в общей группе соответствовало закону Харди–Вайнберга, что было подтверждено при помощи теста χ^2 . Распределение частот генотипов было следующим: AA — 36 (68,0%), AC — 16 (30,0%) и CC — 1 (1,9%) для гена *FDPS* и ins/ins — 10 (18,9%), ins/del — 23 (43,4%) и del/del — 20 (37,7%) для гена *GGPSI*.

Ввиду низкой частоты гомозиготного CC-генотипа гена *FDPS* носители CC- и гетерозиготного AC-генотипа были объединены в одну группу (CC+AC-генотипы). Носители аллели C гена *FDPS* за время наблюдения имели достоверно менее выраженную динамику МПК ВБ по сравнению с носителями генотипа AA ($0,5 \pm 2,9$ и $2,5 \pm 2,8\%$; $p = 0,020$ соответственно). Различия динамики МПК L_{1-IV} и ШБ на фоне лечения БФ не достигали статистической достоверности ($p = 0,062$ и $p = 0,075$ соответственно; табл. 2). Следует отметить, что средние масса тела и ИМТ у носителей аллели C гена *FDPS* были достоверно ниже, чем у больных, не имеющих этой аллели: соответственно $57,1 \pm 7,0$ и $71,3 \pm 10,2$ кг ($p = 0,0007$) и $22,7 \pm 2,7$ и $27,8 \pm 3,9$ кг/м² ($p = 0,0001$).

У носителей мутантного генотипа $-8188T del/del$ гена *GGPSI* повышение МПК ШБ после 12-месячного лечения БФ было значимо меньше, чем у носителей генотипа дикого типа ins/ins ($0,8 \pm 4,2$ и $4,5 \pm 2,5\%$ соответственно; $p = 0,030$; табл. 3). Для других областей измерения данной закономерности выявлено не было.

Таблица 1 Характеристики обследованной выборки, M±SD

Показатели	Вся группа (n=53)	Не ответившие на лечение (n=29)	Ответившие на лечение (n=24)	p
Возраст, годы	66,3±8,1	67,4±8,3	65,9±7,1	0,488
Рост, см	159,2±5,3	159,0±3,6	160,0±7,1	0,469
Масса тела, кг	66,5±11,3	64,4±12,3	68,3±9,9	0,216
ИМТ, кг/м ²	26,0±4,3	25,4±4,9	26,5±3,8	0,373
МПК L _{I-IV} , г/см ²	0,745±0,078	0,729±0,058	0,761±0,092	0,130
МПК ШБ, г/см ²	0,611±0,075	0,596±0,065	0,629±0,086	0,118
МПК ВБ, г/см ²	0,739±0,093	0,716±0,073	0,757±0,104	0,100

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Также следует отметить, что пациенты с мутантным генотипом -8188T del/del, аналогично носителям аллели С гена *FDPS*, имели более низкий ИМТ по сравнению с носителями дикого генотипа -8188T ins/ins гена *GGPS1* (p=0,028).

Обсуждение

Известно, что увеличение МПК на фоне лечения БФ происходит медленно, однако в одном из исследований было показано, что любое улучшение МПК через 6 мес является предиктором последующего положительного эффекта БФ [6]. В нашей пилотной работе для идентификации ответивших и не ответивших на лечение БФ мы выбрали 12-месячный период вмешательства.

В настоящем исследовании впервые в России были изучены два генетических полиморфизма генов *FDPS* и *GGPS1* с целью выяснения их связи с динамикой МПК при использовании БФ. Идентификация генов, определяющих ответ костной ткани на БФ, весьма актуальна. В ранее проведенных исследованиях показаны неоднозначные результаты при изучении связи полиморфизма гена *FDPS* и МПК. Данные различались у представителей разных национальностей и в ряде случаев были связаны с этническими особенностями.

Согласно базе данных Нартап, доминирующей аллелью полиморфизма -99 A/C гена *FDPS* для европеоидной расы является аллель А, хотя для азиатской попу-

ляции ею является аллель С. В нескольких исследованиях не удалось обнаружить связи между полиморфизмом -99 A/C гена *FDPS* и МПК у корейских, испанских и датских женщин в постменопаузе [11–13]. В то же время в корейской когорте была выявлена связь полиморфизма гена *GGPS1* с увеличением МПК после лечения БФ в течение 1 года. Пациентки, в генотипе которых было две del-аллели полиморфизма -8188A ins/del гена *GGPS1*, имели более значительное повышение МПК ШБ по сравнению с носителями одной аллели del или лицами с ее отсутствием.

В нашем исследовании мы нашли достоверную связь полиморфизма -99 A/C гена *FDPS* с динамикой МПК ВБ на фоне 12-месячного курса лечения БФ, а также близкую к достоверности связь с позитивными изменениями МПК L_{I-IV} и ШБ. Данные, полученные нами, согласуются с результатами исследования М.Е. Levy и соавт. [14], которое показало связь генетических вариантов гена *FDPS* с показателями МПК у американских женщин в постменопаузе. Аналогичные данные были получены и в китайской выборке женщин [15].

Молекулы, которые кодируются генами *FDPS* и *GGPS1*, являются важными ферментами изопреноидного биосинтеза и служат основными мишенями для БФ. Молекулярные механизмы, которые могли бы объяснить различия МПК в зависимости от генетического полиморфизма этих ферментов, не установлены. Полиморфизмы -99 A/C гена *FDPS* и -8188T ins/del гена *GGPS1* находятся в промоторных областях обоих генов. Можно предполагать, что данные полиморфизмы способны изменять уровень транскрипции генов *FDPS* или *GGPS1*, что в свою очередь может приводить к изменению концентрации соответствующих молекул в крови и как следствие влиять на эффективность терапии БФ [16]. Изученный полиморфизм гена *FDPS* может влиять на экспрессию гена и уровни фермента в течение всей жизни, как в период накопления костной массы, пик которой приходится на юношеский возраст (от 18 до 25 лет), так и в период ее потери, которая наиболее выражена у женщин в постменопаузе. У носителей генотипов с аллелем С в костной ткани может наблюдаться высокая активность остеокластов в постменопаузе, что приводит к высокой резорбции кости и низкой МПК. Для проверки данной гипотезы необходимы длительные исследования с использованием больших выборок пациентов. В нашей работе полиморфизмы генов *FDPS* и *GGPS1* были ассоциированы с массой тела и ИМТ. Поскольку изопреноидный путь биосинтеза включает оба этих фер-

Таблица 2 Динамика МПК на фоне 12-месячного лечения БФ в зависимости от наличия полиморфизма -99 A/C гена *FDPS*, %, M±SD

МПК	Генотип		p
	AA (n=36)	AC+CC (n=17)	
L _{I-IV}	4,4±3,8	2,3±3,6	0,062
ШБ	2,8±4,5	0,6±3,1	0,075
ВБ	2,5±2,8	0,5±2,9	0,020

Таблица 3 Динамика МПК на фоне 12-месячного лечения БФ в зависимости от наличия полиморфизма -8188T ins/del гена *GGPS1*, %, M±SD

МПК	Генотип			p
	ins/ins (n=10)	ins/del (n=23)	del/del (n=20)	
L _{I-IV}	4,0±2,4	4,1±3,6	3,1±4,6	0,568
ШБ	4,5±2,5	2,5±4,6	0,8±4,2	0,030
ВБ	2,5±4,8	1,8±2,9	1,6±1,6	0,449

мента и является важным компонентом синтеза стероидов, генетические варианты этих ферментов могут влиять также на массу тела и ИМТ.

Полученные результаты подтверждают участие изученных нами кандидатных генов в определении фармакогенетического эффекта БФ при лечении постменопаузального ОП. Требуется проведение дальнейших генетических исследований, которые в будущем помогут врачу в выборе лекарственных препаратов для лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 2009;122:S14-S21. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.003
2. Gallagher JC, Rosen CJ, Chen P, et al. Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 2006;39:1268-75. doi: 10.1016/j.bone.2006.06.007
3. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2631-7. doi:10.1210/jc.2005-2602
4. Lewiecki EM. Nonresponders to osteoporosis therapy. *J Clin Densitom.* 2003;6:307-14. doi.org/10.1385/JCD:6:4:307
5. Kim SW, Park DJ, Park KS, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J.* 2005;52:667-74. doi: 10.1507/endocrj.52.667
6. Crilly RG, Sebaldt RJ, Hodsman AB, et al. Predicting subsequent bone density response to intermittent cyclical therapy with etidronate from initial density response in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11:607-14. doi: 10.1007/s001980070082
7. Qureshi AM, Herd RJ, Blake GM, et al. COL1A1 Sp1 polymorphism predicts response of femoral neck bone density to cyclical etidronate therapy. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70:158-63. doi: 10.1007/s00223-001-1035-9
8. Palomba S, Numis FG, Mossetti G, et al. Effectiveness of alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: relationship with BsmI vitamin D genotypes. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2003;58:365-71. doi: 10.1046/j.13652265.2003.01724.x
9. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporos Int.* 2005;16:943-52. doi: 10.1007/s00198-004-1800-5
10. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Reszka G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys.* 2000;373:231-41. doi: 10.1007/abbi.1999.1502
11. Choi HJ, Choi JY, Cho SW, et al. Genetic polymorphism of geranylgeranyl diphosphate synthase (ggps1) predict bone density response to bisphosphonate therapy in Korean women. *Yonsei Med J.* 2010;51(12):231-8. doi: 10.3349/ymj.2010.51.2.231
12. Olmos JM, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, et al. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates. *Pharmacogenom J.* 2012;12:227-32. doi: 10.1038/tpj.2010.88
13. Marini F, Falchetti A, Silvestri S, et al. Modulatory effect of farnesyl pyrophosphate synthase (FDPS) rs2297480 polymorphism on the response to long-term amino-bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2008 Sep;24(9):2609-15. doi: 10.1185/03007990802352894
14. Levy ME, Parker RA, Ferrell RE, et al. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women. *Maturitas.* 2007 Jul 20;57(3):247-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.01.005
15. Liu Y, Liu H, Li M, et al. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(4):662-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132382
16. Guo RT, Cao R, Liang PH, et al. Bisphosphonates target multiple sites in both cis- and trans-prenyltransferases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:10022-7. doi: 10.1073/pnas.0702254104

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

Диагностика воспалительных изменений осевого скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии

Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.

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 Викторович Смирнов;
smirale@mail.ru

Contact: Aleksandr Smirnov;
smirale@mail.ru

Поступила 01.12.15



А.В. Смирнов –
заведующий лабораторией
лучевой диагностики ФГБНУ
им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Ш.Ф. Эрдес –
заместитель директора по науке
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
профессор, докт. мед. наук

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время занимает ведущее место в ранней диагностике воспалительных изменений костно-суставной системы. Уникальность МРТ состоит в том, что этот метод лучевой диагностики позволяет обнаружить признаки активного и неактивного воспаления на дорентгенологической стадии заболевания, т. е. до появления рентгенологических симптомов сакроилиита и до формирования синдесмофитов в позвоночнике. В то же время доказана временная взаимосвязь активного воспаления и развития рентгенологических изменений суставов.

Выявление отека костного мозга в субхондральных отделах костной ткани имеет большое значение не только для постановки диагноза заболевания и подтверждения активности воспаления, но и для прогнозирования развития хронического течения артрита, а также для выбора лечения и оценки эффективности проводимой терапии.

На основании многолетнего опыта работы авторы представили пояснения выявляемой при МРТ картины активного и неактивного хронического сакроилиита и спондилита, которая может значительно облегчить раннюю диагностику поражения крестцово-подвздошных суставов и позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; сакроилиит; спондилит; отек костного мозга; жировая дистрофия костного мозга; остеосклероз; эрозии.

Для ссылки: Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Диагностика воспалительных изменений осевого скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):53-59.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY CHANGES OF THE AXIAL SKELETON IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Smirnov A.V., Erdes Sh.F.

As of now, magnetic resonance imaging (MRI) ranks high in the early diagnosis of inflammatory changes in the musculoskeletal system. The uniqueness of MRI is that this diagnostic technique can detect the signs of active and inactive inflammation at the pre-radiological stage of the disease, i.e. before the onset of radiological symptoms of sacroiliitis and the formation of spinal syndesmophytes. At the same time there is evidence that there is a temporary association between active inflammation and the development of radiological changes in the joints.

The detection of bone marrow edema in the subchondral portions of bone tissue is of great importance not only for diagnosing the disease and verifying inflammatory activity, but also for predicting the development of chronic arthritis, choosing a treatment option, and evaluating the efficiency of performed therapy.

Based on their long-term experience, the authors provided explanations of the MRI pattern of active and inactive chronic sacroiliitis and spondylitis, which can considerably facilitate the early diagnosis of injury to the sacroiliac joints and vertebral column in patients with ankylosing spondylitis.

Keywords: ankylosing spondylitis; sacroiliitis; spondylitis; bone marrow edema; fatty dystrophy of bone marrow; osteosclerosis; erosions.

For reference: Smirnov AV, Erdes ShF. Magnetic resonance imaging diagnosis of inflammatory changes of the axial skeleton in ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):53-59 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-53-59>

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время занимает ведущее место в ранней диагностике воспалительных изменений костно-суставной системы. Активное воспаление проявляется утолщением синовиальной оболочки с увеличением количества свободной жидкости в полости суставов (синовитом) и/или отеком костного мозга (ОКМ; оститом) субхондральных отделов костей. Обычно синовит и остит предшествуют структурным изменениям суставов, которые формируются под влиянием хронического воспаления. Стандартное рентгенологическое и компьютерно-томографическое исследования позволяют выявлять только структурные изменения, характерные для хронического воспаления. Уникальность МРТ позволяет обнаружить признаки активного воспаления на дорентгенологической стадии заболевания, т. е. до появления рентгенологических симптомов сакроилиита и до формирования синдесмофитов в позвоночнике. В то же время взаимосвязь активного воспаления и развития рентгенологических изменений суставов была доказана многими исследователями [1–5]. Выявление ОКМ в субхондральных отделах костной ткани имеет основное значение не только для постановки диагноза заболевания и подтверждения активности воспаления, но и для прогнозирования развития хронического течения артрита, а также для выбора лечения и оценки эффективности проводимой терапии [6].

Выделяют три основных вида изменений в костной ткани, отражающих последовательные стадии течения воспаления при анкилозирующем спондилите (АС) [7–9]:

- 1-я стадия – активные воспалительные изменения;
- 2-я стадия – поствоспалительная жировая дистрофия (ЖД) костного мозга;
- 3-я стадия – остеосклеротические изменения.

Методики проведения магнитно-резонансной томографии позвоночника и крестцово-подвздошных суставов при анкилозирующем спондилите

Для оценки внутрикостных, внутрисуставных (фиброзно-хрящевых) и периапартулярных (мягкотканых) изменений суставов и позвоночника при проведении МРТ

используют следующие основные магнитно-резонансные (МР) взвешенные режимы: SE T1, FSE T2 без подавления жировой ткани (ЖТ), T2 FatSat STIR с подавлением интенсивности МР-сигнала от ЖТ костного мозга и SE T1 FatSat post gadolinium с подавлением интенсивности МР-сигнала от ЖТ костного мозга и контрастным усилением гадолинием. Характеристика интенсивности МР-сигнала в мягких и костных тканях различных структур осевого скелета представлена в таблице.

Активные воспалительные внутрикостные, внутрисуставные и периапартулярные изменения выявляются в T2-взвешенном режиме (STIR; FatSat) и в T1-взвешенном режиме (FatSat) с контрастированием, в виде участков с высокой интенсивностью МР-сигнала в исследуемой ткани (рис. 1). Применение контрастного вещества приводит к значительному усилению интенсивности МР-сигнала в зонах воспаления и позволяет обнаруживать дополнительные воспалительные участки, которые могут не выявляться при использовании T2-взвешенных режимов (STIR/FatSat) без контрастирования.

Губчатое вещество позвонков, крестца и подвздошных костей в норме у взрослых содержит жировой (желтый) костный мозг, который может «перекрывать» проявления воспалительного отека высоким МР-сигналом, в связи с чем и необходимо подавление МР-сигнала от ЖТ костного мозга. Подавление МР-сигнала от жира костного мозга также необходимо для выявления воспалительных изменений связочного аппарата позвоночника, визуализировать которые на фоне эпидуральной и паравертебральной жировой клетчатки невозможно. Режим T2 без подавления сигнала от ЖТ в настоящее время практически не используется для визуализации ОКМ при АС, но может быть использован для диагностики хронических структурных изменений в позвоночнике и КПС.

Использование контрастного вещества удлиняет МР-исследование и значительно увеличивает его стоимость, в то время как принципиальных различий в диагностике активного воспаления при использовании разных МР-режимов не выявлено [11, 12].

ОКМ является симптомом активного сакроилиита и спондилита при спондилоартритах, но может обнару-

Характеристика режимов МРТ, используемых для визуализации воспалительных изменений КПС и позвоночника [10]

Режимы МРТ	Интенсивность МР-сигнала			
	спинномозговая жидкость	межпозвонковый диск	ЖТ	ОКМ
SE T1 без подавления ЖТ	Низкая	Низкая	Высокая	Низкая
SE T1 FatSat с подавлением ЖТ и контрастированием	»	»	Низкая	Высокая
FSE T2 без подавления ЖТ	Высокая	Высокая	Высокая	»
T2 FatSat/T2 STIR с подавлением ЖТ	»	»	Низкая	»

Примечание. КПС – крестцово-подвздошные суставы.

живаться и при других заболеваниях, чаще всего инфекционной (специфической и неспецифической) природы, что требует проведения дифференциальной диагностики с этими нозологиями. В подавляющем большинстве случаев активное воспаление в КПС и позвонках при спондилоартритах локализуется исключительно внутрикостно и/или в проекции связочного аппарата сустава и не выходит за пределы периартикулярных мягких тканей сустава. Для инфекционного сакроилиита и спондилита характерно выраженное внутрикостное воспаление с распространенным ОКМ и разной степени выраженности, но обязательным периартикулярным ОКМ и возможным формированием гнойных полостей в проекции малого таза, в ягодичной области и паравerteбральных отделах. Необходимо также дифференцировать зоны активного внутрикостного воспаления с аналогичным высокоинтенсивным МР-сигналом, характерным для сосудов и спинномозговой жидкости. ОКМ может быть изолированным симптомом активного воспаления или сочетается со структурными изменениями КПС и позвоночника.

Помимо изучения признаков активного воспаления суставов в T2-взвешенном режиме, при МРТ в T1-взвешенном режиме оцениваются структурные изменения КПС и позвоночника, к числу которых относятся: субхондральный остеосклероз (рис. 2), эрозии суставных поверхностей (рис. 3), костный анкилоз КПС (рис. 4), а также формирование синдесмофитов на краях тел позвонков. Следствием хронического воспаления КПС и позвоночника является ЖД костного мозга, которая характеризуется различными по площади участками с высокоинтенсивным МР-сигналом в T1-взвешенном режиме и низкоинтенсивным МР-сигналом в режиме STIR T2 в субхондральных отделах костей (рис. 5, 6). Обсуждается возможность включения МР-признаков ЖД костного мозга в критерии достоверного сакроилиита и спондилита [10, 13].

Область субхондрального остеосклероза определяет как полоса, идущая по ходу суставной щели на границе между крестцом и подвздошной костью, с низкоинтенсивным МР-сигналом или с полным его отсутствием во всех взвешенных режимах. Субхондральный остеосклероз – типичный симптом АС, наличие которого подтверждается в том случае, когда его толщина достигает 5 мм и более в субхондральных отделах КПС.

Эрозии выявляются как одиночные или множественные костные дефекты суставных поверхностей КПС. Крупная эрозия определяется в виде локального расширения суставной щели. Эрозии имеют низкоинтенсивный МР-сигнал в SE T1 и в STIR T2-взвешенных режимах и часто сочетаются с субхондральным остеосклерозом и ЖД костного мозга. Для определения эрозий лучше использовать SE T1-взвешенный режим.

ЖД костного мозга является результатом перестройки структуры ЖТ костного мозга при хроническом воспалении. ЖД может быть отнесена к специфическим изменениям, если она обнаруживается у лиц молодого и среднего возраста с заболеваниями из группы спондилоартритов. У лиц пожилого возраста ее следует рассматривать как неспецифический феномен, связанный с развитием возрастных (инволютивных) изменений костного мозга. При АС ЖД костного мозга отражает внутрикостное хроническое воспаление в фазе ремиссии.

Зона костного анкилоза КПС на МР-томограммах имеет линейной формы низкоинтенсивный сигнал в T1- и T2-взвешенных режимах. В других случаях крестец и тело подвздошной кости могут сливаться в единую кость с формированием общего костного пространства, заполненного костным мозгом. Костный анкилоз может сочетаться с участками активного воспаления ОКМ (в режиме STIR T2) и с участками ЖД костного мозга (в режиме SE T1).

Для выявления МР-симптомов воспаления КПС рекомендуется использовать полукорональную проекцию срезов и, в качестве дополнительной, аксиальную (поперечную) проекцию, в то время как для исследования позвоночника в качестве основной рекомендуется использование саггитальной проекции и, при необходимости детализации обнаруженных изменений, дополнять ее аксиальной и/или коронарной проекциями.

Диагностика активных воспалительных изменений в крестцово-подвздошных суставах у больных анкилозирующим спондилитом по данным магнитно-резонансной томографии

К МР-симптомам активного воспаления КПС при АС относят ОКМ (остит) в субхондральных отделах подвздошных костей и крестца, отек капсулы (капсулит) и периартикулярных связок (энтезит) сустава, а также увеличение количества жидкости в полости сустава [5]. Воспалительные изменения чаще начинаются с нижней (синовальной) части сустава со стороны подвздошной кости (рис. 7) [14, 15]. Наличие достоверного активного сакроилиита подтверждается выявлением ОКМ в субхондральных отделах КПС в режимах STIR T2 или T1 FatSat с контрастным усилением. Более интенсивный МР-сигнал при ОКМ отражает более выраженное по своей активности воспаление суставов. В T1-взвешенном режиме ОКМ выявляется в виде участка гипointенсивного МР-сигнала (рис. 8). Пораженные отеком участки костного мозга всегда располагаются в субхондральных отделах подвздошных костей и крестца. ОКМ является основным признаком активного воспаления суставов. Для подтверждения активного сакроилиита необходимо иметь два или более участка воспаления (ОКМ) на одном срезе (рис. 9) или один участок ОКМ как минимум на двух последовательных срезах. Для диагностики активного воспаления КПС рекомендуется проводить МРТ с толщиной срезов 3–4 мм в полукорональной проекции. Изолированные симптомы активного воспаления в проекции капсулы суставов, связочного аппарата или наличие выпота в полость суставов, выявляемые на МРТ, не могут расцениваться как достоверный сакроилиит без сочетания с признаками ОКМ.

Диагностика воспалительных изменений в позвоночнике у больных анкилозирующим спондилитом по данным магнитно-резонансной томографии

Для диагностики воспаления в позвоночнике при АС используются те же МР-режимы, что и для диагностики поражения КПС. МРТ выполняют стандартно в саггитальной проекции с толщиной срезов 4 мм. Эта проекция позволяет оценить состояние тел, дужек, остистых отростков позвонков и межпозвонковых дисков.

МРТ позволяет выявлять воспалительные изменения в телах позвонков (спондилит) на стадии ОКМ раньше, чем характерные изменения появляются на стандартной рентгенограмме. Активное воспаление в режиме T2 FatSat STIR выглядит как зона повышенной интенсивности МР-сигнала разных размеров без четких контуров в области передних и/или задних углов тел позвонков (рис. 10, 11). По мере увеличения длительности заболевания воспалительный отек заменяется участком ЖД костного мозга, который лучше выявляется в режиме SE T1 (рис. 12, 13), а затем происходит остеосклеротическое уплотнение костной ткани, которое проявляется низкоинтенсивным МР-сигналом в режимах T1 и T2 с подавле-

нием или без подавления ЖТ, и только на этой стадии заболевания можно обнаружить изменения на стандартных рентгенограммах.

Спондилодисцит представляет собой воспаление межпозвонкового диска и прилегающих к нему субхондральных отделов тел позвонков. У больных АС спондилодисцит наблюдается редко (не более чем в 8% случаев), в основном при большой давности заболевания, и локализуется в области механической перегрузки отдельного межпозвонкового сегмента [11, 16]. На МРТ спондилодисцит выглядит как повышение интенсивности МР-сигнала в режиме T2 FatSat STIR в центральной части диска и в субхондральном отделе одного или обо-

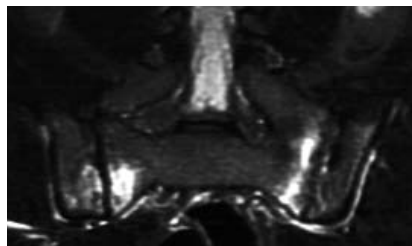


Рис. 1. МР-томограмма КПС в полукорональной проекции (режим SE T2). Двусторонний активный сакроилиит. ОКМ в виде участков высокоинтенсивного МР-сигнала в субхондральных отделах крестца с двух сторон и в правой подвздошной кости

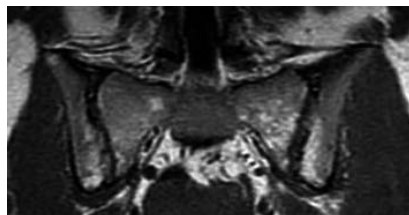


Рис. 2. МР-томограмма КПС в полукорональной проекции (режим SE T1). Двусторонний хронический сакроилиит. Субхондральный остеосклероз в виде линейных участков низкоинтенсивного МР-сигнала в субхондральных отделах крестца и подвздошных костей. ЖД костного мозга (участки повышения интенсивности МР-сигнала)

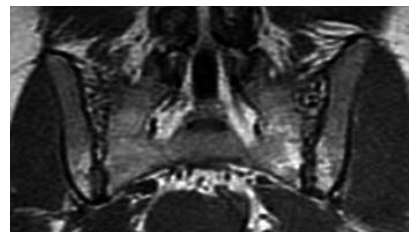


Рис. 3. МР-томограмма КПС в полукорональной проекции (режим SE T1). Двусторонний хронический сакроилиит. Множественные эрозии в виде неровных контуров суставных поверхностей костей. ЖД костного мозга (участки повышения интенсивности МР-сигнала в субхондральных отделах крестца и подвздошных костей)

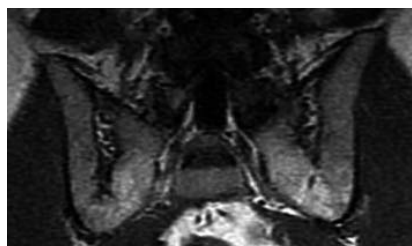


Рис. 4. МР-томограмма КПС в полукорональной проекции (режим SE T1). Двусторонний хронический сакроилиит. Полный костный анкилоз в задних отделах КПС (слияние крестца и подвздошных костей в единый костный массив)

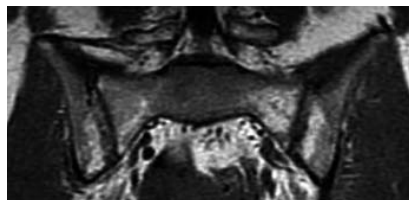


Рис. 5. МР-томограмма КПС в полукорональной проекции (режим SE T1). Двусторонний хронический сакроилиит. Множественные участки ЖД костного мозга в субхондральных отделах крестца и подвздошных костей

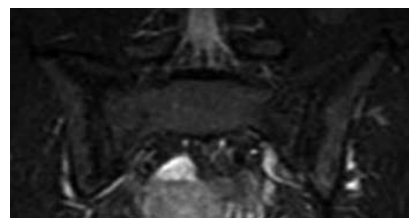


Рис. 6. МР-томограмма КПС того же больного (см. рис. 5) в полукорональной проекции (режим STIR T2). Двусторонний хронический сакроилиит. Участки ЖД костного мозга имеют более выраженный низкоинтенсивный МР-сигнал на фоне пониженного МР-сигнала, исходящего от неизмененного костного мозга

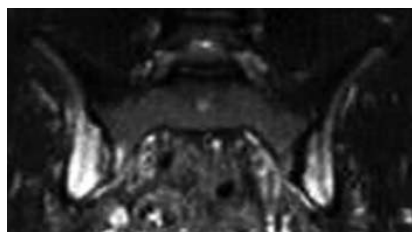


Рис. 7. МР-томограмма КПС в полукорональной проекции (режим STIR T2). Двусторонний активный сакроилиит. В субхондральных отделах подвздошных костей и на ограниченном участке крестца справа определяется распространенный ОКМ

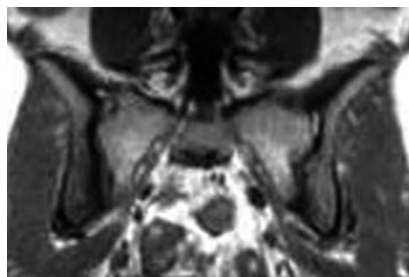


Рис. 8. МР-томограмма КПС того же больного (см. рис. 7) в полукорональной проекции (режим SE T1). Двусторонний активный сакроилиит. Зоны активного воспаления в данном МР-режиме имеют низкоинтенсивный МР-сигнал

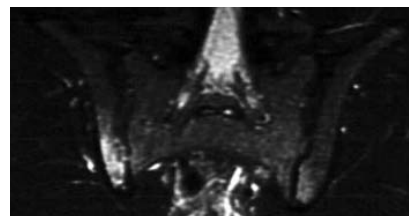


Рис. 9. МР-томограмма КПС в полукорональной проекции (режим STIR T2). Двусторонний активный сакроилиит. В нижних отделах подвздошных костей, больше справа, определяются две области ОКМ



Рис. 10. МР-томограмма грудного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим STIR T2). Передний активный спондилит. В передних углах тел Th_{IV} , Th_V и L_{II} определяется ОКМ в виде участков высокоинтенсивного МР-сигнала. Распространенный ОКМ в передних отделах тел Th_{VII} и Th_{VIII}



Рис. 11. МР-томограмма грудного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим STIR T2). Передний активный спондилит. Локальный ОКМ в теле Th_{VII} . Распространенный ОКМ в телах Th_{VI} и Th_{VIII} . Выраженные дегенеративные изменения межпозвонковых дисков. Задняя протрузия межпозвонкового диска Th_{XI-XII} . Мягкие ткани без особенностей



Рис. 12. МР-томограмма поясничного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим SE T1). Передний хронический спондилит. В передних углах тел позвонков определяется ЖД костного мозга в виде участков повышения интенсивности МР-сигнала



Рис. 13. МР-томограмма грудного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим SE T1). Распространенный передний и задний хронический спондилит. В передних и задних углах многих тел позвонков определяется ЖД костного мозга в виде участков повышения интенсивности МР-сигнала



Рис. 14. МР-томограмма поясничного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим STIR T2). Спондилит. Сужены щели и снижена интенсивность МР-сигнала в L_{II-III} и L_{III-IV} межпозвонковых дисках. Неровность опорных площадок и субхондральный ОКМ в телах L_{II} и L_{III}

их тел позвонков (рис. 14). Часто эти изменения носят гемисферическую форму (в виде «летающей тарелки»; рис. 15).

Артрит синовиальных суставов позвоночника (дуготростчатых, реберно-позвонковых и реберно-поперечных суставов) выявляется и на стандартных сагиттальных срезах, но его признаки лучше видны на аксиальных (поперечных) срезах. В режиме T2 FatSat STIR определяются зоны повышения МР-сигнала в структурах, формирую-

щих эти суставы (в дужках, в суставных и поперечных отростках позвонков, в головках и шейках ребер; рис. 16). Отмечается повышение интенсивности сигнала в полости сустава при наличии в нем воспалительного экссудата (синовита). В режиме T1 можно выявить расширение полости сустава за счет субхондральных эрозий или ее отсутствия за счет анкилоза [11].

В позвоночнике имеется множество связок, которые могут быть вовлечены в воспалительный процесс у боль-



Рис. 15. МР-томограмма грудного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим STIR T2). ОКМ в передних отделах тел $Th_{VII-VIII}$ гемисферической формы в виде «летающей тарелки»



Рис. 16. МР-томограмма грудного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим STIR T2). Задний активный спондилит. ОКМ в задних отделах с переходом на дужку тела Th_{VII}



Рис. 17. МР-томограмма поясничного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим STIR T2). Воспалительный отек мягких тканей в области остистых отростков на уровне Th_{XI} и L_I



Рис. 18. МР-томограмма шейного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим T2 без подавления ЖТ). Множественные синдесмофиты по передней поверхности тел позвонков. Костный анкилоз Th_{II-III}



Рис. 19. МР-томограмма грудного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (режим T2 без подавления ЖТ). Костный анкилоз $Th_{VII-VIII}$. Синдесмофиты в области передних углов тел Th_{IX-XI}

ных АС. Наиболее часто визуализируются изменения в межостистых связках и в надостистой связке позвоночника. Воспалительный отек межостистых связок, выявляемый в режиме T2 FatSat STIR в виде участков повышения интенсивности МР-сигнала часто сочетается с ОКМ остистых отростков (рис. 17) [4]. Лучше всего воспалительные изменения надостной и межостистых связок и ОКМ остистых отростков визуализируются в сагиттальной проекции. В местах воспаления впоследствии развивается костная пролиферация. Воспалительные изменения дужек, поперечных и остистых отростков могут встречаться как в сочетании с воспалительным отеком близлежащего синовиального сустава или задним активным спондилитом, так и изолированно в виде участков ОКМ в режиме T2 FatSat STIR [11].

При МРТ можно также выявлять структурные изменения позвоночника, к которым можно отнести синдесмофиты и анкилоз. Синдесмофиты на МРТ лучше визуализируются в режиме SE T1, но часто имеются трудности, связанные с тем, что интенсивность МР-сигнала передней продольной связки и синдесмофита сходна (рис. 18). Формирование синдесмофитов лучше выявляется на стандарт-

ных рентгенограммах позвоночника. Считается, что синдесмофиты образуются в области верхнего и нижнего краев тел позвонков, с признаками воспаления, которые предшествуют развитию остеопролиферации [4, 17]. Анкилоз начинается с углов тел позвонков и является следствием спондилита или спондилодисцита (рис. 19).

Выбор для исследования определенного отдела позвоночника в зависимости от локализации болевых ощущений пациента позволил обнаружить воспалительные изменения при МРТ у преобладающего большинства (89%) обследованных пациентов АС [8].

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

- Appel H, Lodenkemper C, Grozdanovic Z, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R143. doi: 10.1186/ar2035
- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R104. doi: 10.1186/ar2496
- Hermann K, Braun J, Fischer T, et al. Magnetic resonance tomography of sacroiliitis: anatomy, histological pathology, MR-morphology and grading. *Radiology*. 2004;44(3):217-28.
- Maksymowycz W, Chiowchanwisawakit T, Clare O, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):93-102. doi: 10.1002/art.24132
- Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999;26:1953-8.
- Bennett A, Marzo-Ortega H, Rehman A. The evidence for whole-spine MRI in the assessment of axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2010;49:426-32. doi: 10.1093/rheumatology/kep427
- Бочкова АГ, Левшакова АВ, Румянцев ОА и др. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов у больных серонегативными спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2007;(3):3-9 [Bochkova AG, Levshakova AV, Rummyantseva OA, et al. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in patients with seronegative spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;(3):3-9 (In Russ.)].
- Левшакова АВ, Бочкова АГ, Бунчук НВ. Структурные изменения позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом. Медицинский вестник МВД. 2011;(2):32-5 [Levshakova AV, Bochkova AG, Bunchuk NV. Structural changes of the spine in patients with ankylosing spondylitis. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2011;(2):32-5 (In Russ.)].
- Baraliakos X, Landewer R, Hermann K-G, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:730-4. doi: 10.1136/ard.2004.029298
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl. II):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
- Левшакова АВ, Бочкова АГ, Бунчук НВ и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике воспалительных изменений позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом. Медицинская визуализация. 2010;(6):96-105 [Levshakova AV, Bochkova AG, Bunchuk NV, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of inflammatory changes of the spine in patients with ankylosing spondylitis. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2010;(6):96-105 (In Russ.)].
- Puhakka K, Jurik A, Schiotts-Christensen B, et al. MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondyloarthritis: a 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(5):332-8. doi: 10.1080/03009740410005881
- Левшакова АВ, Бунчук НВ, Бочкова АГ и др. Структурные изменения крестцово-подвздошных суставов у больных анкилозирующим спондилитом по данным МРТ. Кубанский научный медицинский вестник. 2010;(1):70-4 [Levshakova AV, Bunchuk NV, Bochkova AG, et al. Structural changes in the sacroiliac joints in patients with ankylosing spondylitis by MRI. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2010;(1):70-4 (In Russ.)].
- Bollow M, Hermann K, Biedermann T, et al. Very early spondyloarthritis: where the inflammation in the sacroiliac joints starts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1644-6. doi: 10.1136/ard.2004.034967
- Braun J, Bollow M, Eggens U, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1039-45. doi: 10.1002/art.1780370709
- Hermann K, Althoff C, Schneider U, et al. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiographics*. 2005;25(3):559-70. doi: 10.1148/rp.253045117
- Bennett A, Rehman A, Hensor E, et al. The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):25-31.

Вопросы для самоконтроля

1. **Активные воспалительные изменения в КПС и позвоночнике определяются в режиме:**
 - А. STIR T2
 - Б. T2-взвешенный режим с подавлением ЖТ
 - В. T1-взвешенный режим с подавлением ЖТ и контрастным усилением
 - Г. Все вышеперечисленное верно
2. **Основным симптомом активного воспаления в КПС является:**
 - А. Субхондральный остеосклероз
 - Б. ОКМ
 - В. Эрозии суставных поверхностей
 - Г. ЖД костного мозга
3. **Для активного сакроилиита при АС отек периартикулярных мягких тканей:**
 - А. Не характерен
 - Б. Характерен
4. **МР-симптомами хронического сакроилиита являются:**
 - А. ЖД костного мозга
 - Б. Эрозии суставных поверхностей
 - В. Анкилоз суставов
 - Г. Субхондральный остеосклероз
 - Д. Все вышеперечисленное верно
5. **К МР-симптомам активного воспаления в КПС не относится:**
 - А. Синовит
 - Б. ЖД костного мозга
 - В. Капсулит
 - Г. ОКМ
6. **Достоверный активный сакроилиит подтверждается выявлением:**
 - А. Синовита
 - Б. Капсулита
 - В. ОКМ
 - Г. Энтезита
7. **ОКМ в режиме STIR T2 имеет:**
 - А. Низкоинтенсивный МР-сигнал
 - Б. Высокоинтенсивный МР-сигнал
8. **ЖД костного мозга в режиме SE T1 имеет:**
 - А. Низкоинтенсивный МР-сигнал
 - Б. Высокоинтенсивный МР-сигнал
9. **Формирование синдесмофитов позвоночника лучше выявляется:**
 - А. На стандартных рентгенограммах позвоночника
 - Б. На МР-томограммах
10. **Повышение интенсивности МР-сигнала в передних или задних углах тел позвонков в режиме SE T1 является признаком:**
 - А. Активного спондилита
 - Б. Хронического спондилита
11. **Субхондральный остеосклероз в КПС имеет низкоинтенсивный сигнал в режимах:**
 - А. STIR T2
 - Б. SE T1
 - В. SE T1 с контрастным усилением
 - Г. T2-взвешенный режим с подавлением ЖТ
 - Д. Все вышеперечисленное верно
12. **Выявление эрозий в КПС по данным МРТ является признаком:**
 - А. Хронического воспаления
 - Б. Активного воспаления

Ответы на с. 85

Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека

Насонов Е.Л.^{1,2}, Елисеев М.С.¹

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

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

Контакты: Евгений Львович Насонов;
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
sokrat@irramn.ru

Поступила 11.01.16



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



М.С. Елисеев —
зав. лабораторией микро-
кристаллических артритов
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насо-
вой, канд. мед. наук

Иммуновоспалительные заболевания человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета разделяются на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. В то же время между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых, эпигенетических и генетических факторов, медиаторов воспаления, тканевого повреждения и подходов к фармакотерапии. Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» цитокина — интерлейкина 1 (ИЛ1) — во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением, характерный для многих иммуновоспалительных заболеваний. Изучение роли ИЛ1 в регуляции взаимодействия между врожденным (активация Toll-подобных рецепторов, инфламмосомы) и приобретенным (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитетом и эффективности ингибиторов ИЛ1 может иметь важное значение в плане расшифровки патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний человека и разработки новых подходов к персонализированной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания; аутовоспалительные заболевания; цитокины; инфламмосома; интерлейкин 1; ингибиторы интерлейкина 1.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77.

ROLE OF INTERLEUKIN 1 IN THE DEVELOPMENT OF HUMAN DISEASES

Nasonov E.L.^{1,2}, Eliseev M.S.¹

According to the predominant mechanisms of immunity activation, human inflammatory diseases are divided into two main categories: autoimmune and autoinflammatory ones. At the same time, the autoimmune and autoinflammatory diseases have much common in both the range of clinical manifestations and trigger environmental, epigenetic, and genetic factors, inflammatory mediators, tissue damage, and approaches to pharmacotherapy. The hyperproduction of the proinflammatory cytokine interleukin 1 (IL-1) is supposed to largely determine the cross between autoimmunity and autoinflammation, which is characteristic of many immunoinflammatory diseases. The study of a role of IL-1 in regulating an interaction between innate (Toll-like receptor activation, inflammasomes) and adaptive (Th1 and Th17 immune responses) immunities and efficiency of IL-1 inhibitors may be of great importance in interpreting the pathogenetic mechanisms of human immunoinflammatory diseases and elaborating novel approaches to personified therapy.

Keywords: immunoinflammatory diseases; autoinflammatory diseases; cytokines; inflammasome; interleukin 1; interleukin 1 inhibitors.

For reference: Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):60-77 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77>

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета разделяются на две основные категории: аутоиммунные

и аутовоспалительные [1, 2] (табл. 1). В то же время между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых

Таблица 1 Общая характеристика аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний

Показатель	Аутовоспалительные заболевания	Аутоиммунные заболевания
Иммунные нарушения	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет > врожденный иммунитет
Основные клетки	Нейтрофилы, макрофаги	T- и B-клетки > макрофаги
Роль аутоантител	Нет	Да
Клинические признаки	Рецидивирующие приступы лихорадки и воспаления	Хроническое прогрессирующее воспаление
Патогенез	Активация TLR, инфламмасомы; ИЛ1 > ИЛ6 > ФНО α	Нарушение T- и B-клеточной толерантности ФНО α = ИЛ6 > ИЛ1, а также ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и др.
Генетические факторы	Гены инфламмасомы и цитокинов	Главный комплекс совместимости класса II, гены цитокинов
Терапевтические мишени	ИЛ1 > ИЛ6 > ФНО α	T- и B-клетки, ФНО α , ИЛ6, ИЛ1, ИЛ12/23p40, ИЛ17, JAK-киназы

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

(эпигенетических и генетических) факторов, медиаторов воспаления и тканевого повреждения, а также подходов к фармакотерапии (рис. 1).

Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» цитокина – ИЛ1 – во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением, характерный для многих ИВЗ [3–5].

ИЛ1 – плейотропный «провоспалительный» цитокин, играющий фундаментальную роль в развитии многих острых

и хронических ИВЗ человека [6–11]. ИЛ1 – основной предшественник семейства цитокинов, включающего 11 молекул: ИЛ1 α , ИЛ1 β , рецепторный антагонист ИЛ1 (ИЛ1Ra), ИЛ18, ИЛ33, четыре изоформы ИЛ36 (ИЛ36 α , ИЛ36 β , ИЛ36 γ , ИЛ36Pa), ИЛ37 и ИЛ38 [12]. Несмотря на структурную гомологию, биологическая активность этих цитокинов существенно различается (табл. 2). Особое значение придают ИЛ1 β , который индуцирует синтез других «провоспалительных» цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ6, низкомолекулярных

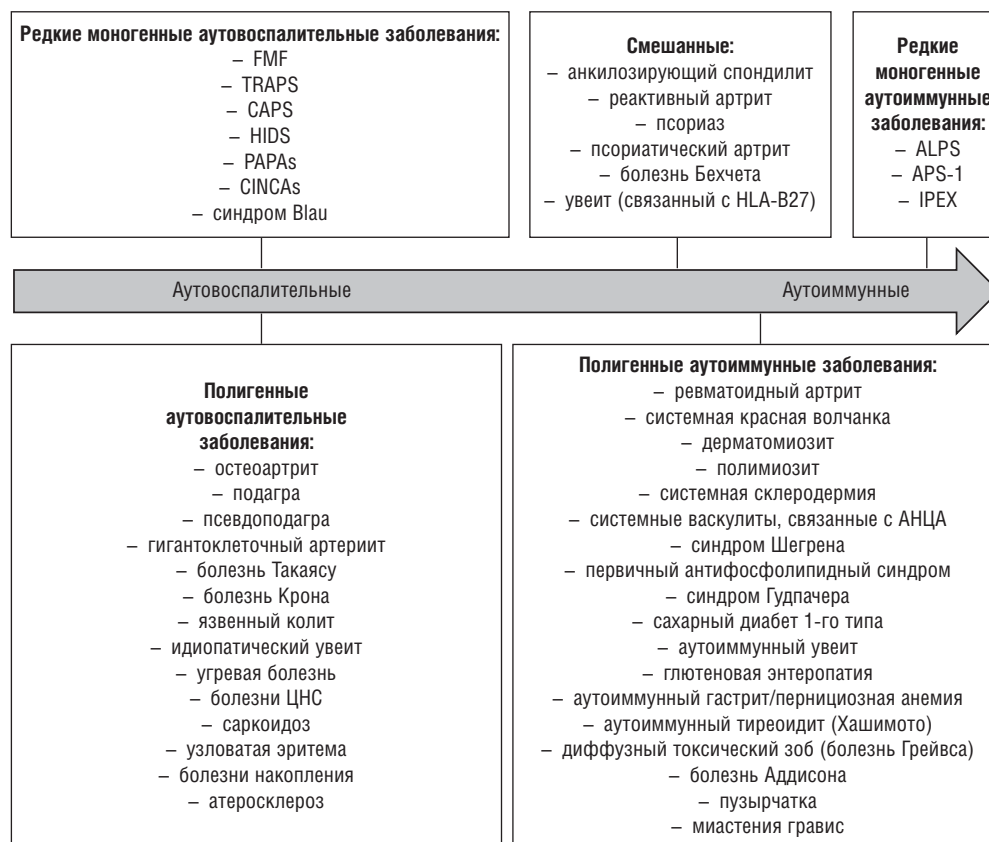


Рис. 1. Классификация ИВЗ человека. FMF – семейная средиземноморская лихорадка; TRAPS – периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к ФНО; CAPS – криопирин-ассоциированные периодические синдромы; HIDS – синдром гипериммуноглобулинемии D; PAPAs – синдром пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и акне; ALPS – аутоиммунный пролиферативный синдром; APS-1 – синдром аутоиммунной полиэндокринопатии; IPEX – синдром дисрегуляции иммунитета, полиэндокринопатии и энтеропатии, сцепленный с X-хромосомой

медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины — ПГ), хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления, экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, способствуя высвобождению нейтрофилов из костного мозга, усиливает гранулопоэз. Наряду с собственными «провоспалительными» эффектами ИЛ1 β участвует в регуляции адаптивного иммунного ответа, опосредованного Th1- и Th17-клетками, которому придают ключевое значение в развитии ИВЗ [13, 14]: он стимулирует антиген-презентирующую функцию макрофагов и дендритных клеток (ДК); наряду с ИЛ23 активирует специфическую субпопуляцию иммунных клеток, ILC3 (innate lymphoid cells — ILC) и $\gamma\delta$ -Т-клетки, которые синтезируют ИЛ17 и ИЛ22 [15]; регулируют активацию субпопуляции Th1-клеток, экспрессирующих CD161 (killer cell lectin-like receptor subfamily B member 1) и функционально связанных с Th17-клетками. Охарактеризованы многочисленные деструктивные и катаболические эффекты ИЛ1 β : активация внеклеточных матриксных ферментов (агреканазы, коллагеназы и др.) хондроцитами, вызывающими деструкцию хряща суставов; подавление синтеза протеогликана и образование коллагена; стимуляция дифференцировки остеокластов (ОК) из мононуклеарных клеток-предшественников, вызывающих костную резорбцию, опосредуемую TNFSF11 (TNF ligand superfamily member 11), который более известен как RANKL (receptor-activator of NF- κ B ligand). Наконец, гиперпродукция ИЛ1 ассоциируется с развитием разнообразных «общих» конституциональных симптомов, которые определяются как восприятие болезни (sickness behavior). Стимулируя синтез ПГЕ в гипоталамусе, ИЛ1 индуцирует лихорадку, участвует в развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, медленноволновой (slow-wave) сон, снижает расходование энергии и др.

Как и другие «провоспалительные» медиаторы, наряду с участием в развитии воспаления ИЛ1 β выполняет важнейшую физиологическую функцию, связанную с формированием противоинфекционного иммунитета, в первую очередь к кандидозной инфекции и некоторым внутриклеточным бактериям (*Salmonella*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*).

Синтез ИЛ1 β осуществляется многими клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, ДК и нейтрофилы) и индуцируется разнообразными патогенными стимулами (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs и damage-associated molecular patterns — DAMPs), активирующими мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR) [16] и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor —

NLR). Его биологически активная форма представляет собой белок с молекулярной массой 17 кДа и образуется из крупного (31 кДа) биологически неактивного предшественника — про-ИЛ1 β . Расщепление про-ИЛ1 β опосредуется двумя независимыми механизмами [17]. Первый из них реализуется главным образом в моноцитах и макрофагах, определяется как зависимый от инфламмосомы. Напомним, что инфламмосома — крупный белковый комплекс, который формируется в цитоплазме клеток в ответ на PAMPs и DAMPs [18]. Структура инфламмосомы включает три основных компонента: цистеиновый фермент прокаспазу 1; паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognizing receptors), принадлежащие к семейству NOD-подобных или AIM2-подобных (an absent in melanoma) рецепторов; адаптерный белок ACS (apoptosis-related speck-like protein containing a caspase recruitment domain — CARD). В свою очередь NLR состоит из трех доменов: NACHT (nucleotide-binding and oligomerization) домена, участвующего в трифосфат-аденозинтрифосфат (АТФ) зависимой димеризации NLR, который фланкирован LRR (leucine-rich repeat) С-терминальным доменом, и N-терминального эффекторного пиринового домена (PYD) или CARD. В настоящее время идентифицировано 4 основных типа инфламмосом, общая характеристика которых представлена в табл. 3.

Основное внимание привлечено к NLRP3 инфламмосоме (другое название — криопирин, cryopyrin), активация которой рассматривается как центральный механизм развития так называемых NLRP3-инфламмосом-связанных заболеваний (криопиринопатии), и ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ1 β . Активация NLRP3-инфламмосомы находится под строгим контролем и зависит от двух сигналов (рис. 2). Необходимость сигнала 1 связана с тем, что базальная экспрессия про-ИЛ1 β и NLRP3 очень слабая, и для индукции их транскрипции требуется предварительная активация. Под влиянием PAMPs и DAMPs TLR4 при участии цитоплазматического адаптерного белка MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene) подвергается фосфолированию и активируют сигнальный путь NF- κ B (nuclear factor kappa B). В ядре NF- κ B способствует транскрипции NLRP3, про-ИЛ1 β и про-ИЛ18, которые после трансляции остаются в цитоплазме в неактивной форме (сигнал 1). Сигнал 2 вызывает активацию NLRP3-инфламмосомы посредством олигомеризации неактивной NLRP3, ASC и прокаспазы 1. Этот комплекс в свою очередь катализирует конверсию прокаспазы 1 в каспазу 1, которая участвует в образовании и секреции ИЛ1 β и ИЛ18 из соответствующих предшественников. Обсуждается несколько механизмов, обеспечивающих сигнал 2, ведущий к активации и сборке инфламмосомы.

Таблица 2 Номенклатура и функциональная активность членов семейства ИЛ1

Субсемейство	Члены семейства	Рецепторы (корекцепторы)	Функциональная активность	Активация Th17-клеток
Субсемейство ИЛ1	ИЛ1 α (ИЛ1F1)	ИЛ1P1 (ИЛ1PACP)	Провоспалительная	+
	ИЛ1 β (ИЛ1F2)	ИЛ1P1 (ИЛ1PACP)	»	+
	ИЛ1Ra (ИЛ1F3)	ИЛ1P1	Антагонист ИЛ1 α , ИЛ1 β	Неизвестно
	ИЛ33 (ИЛ1F11)	ST2 (ИЛ1PACP)	Провоспалительная	+
Субсемейство ИЛ36	ИЛ36 α (ИЛ1F6)	ИЛ1PPp2 (ИЛ1PACP)	»	+
	ИЛ36 β (ИЛ1F8)	ИЛ1PPp2 (ИЛ1PACP)	»	+
	ИЛ36 γ (ИЛ1F9)	ИЛ1PPp2 (ИЛ1PACP)	»	+
	ИЛ36Pa (ИЛ1F5)	ИЛ1PPp2	Антагонист ИЛ36 α , ИЛ36 β , ИЛ36 γ	Неизвестно
	ИЛ38 (ИЛ1F10)	ИЛ1PPp2 (ИЛ36P)	То же	»
Субсемейство ИЛ18	ИЛ18 (ИЛ1F4)	ИЛ18P α (ИЛ18P β)	Неизвестно	»
	ИЛ37 (ИЛ1F7)	ИЛ18P α	Противовоспалительная	»

К ним относятся АТФ, индуцирующий эффлюкс ионов кальция (и инфлюкс кальция) посредством P2X7- (P2X purinergic receptor) зависимых пор; образование реактивных кислородных радикалов; фагоцитоз, приводящий к разрушению лизосом и высвобождению ферментов (катепсин В и др.). Обсуждается значение других факторов, в том числе повреждения митохондрий, нарушения процесса аутофагии, влияния TXNIP (thioredoxin-interacting protein).

Охарактеризованы механизмы нейтрофил-опосредованной активации ИЛ1 β , которая зависит не от каспазы 1, а от других ферментов: нейтрофильной сериновой протеазы (протеиназа 3 или миелобластин), эластазы, химазы, катепсина G, гранзима А, также обладающих способностью активировать ИЛ1 [19]. Этот механизм может быть особенно важным при так называемых нейтрофил-зависимых заболеваниях, развитие воспаления при которых обусловлено активной миграцией и аккумуляцией нейтрофилов в органах-мишенях и характеризуется «самолимитирующим» течением, связанным, как полагают, с инактивацией ИЛ1 в подвергнутых NETозу нейтрофилах [20]. Например, каспаза-1-независимый механизм активации ИЛ1 β может быть определяющим в развитии острого, нейтрофил-опосредованного артрита, ингибция каспазы 1 при котором не влияет на проявления артрита и не предотвращает деструкцию хряща, тогда как при хроническом артрите, с ограниченным участием нейтрофилов, дефицит фермента приводит к снижению концентрации биологически активного ИЛ1 β , уменьшая выраженность воспаления в суставах и минимизируя подавление анаболической функции хондроцитов [21].

Для реализации функциональной активности ИЛ1 β необходимо его связывание с ИЛ1-рецептором (Р) типа 1 и с добавочным белком ИЛ1Р, ведущее к активации и рекрутированию нескольких внутриклеточных сигнальных молекул — ассоциированной с ИЛ1Р киназой (IL1 receptor-associated kinase-4 — IRAK4) и фактора, ассоциированного с рецептором ФНО6 (TNF receptor associated factor 6). Этот путь сигнализации приводит к активации NF- κ B,

p38, c-Jun N терминальной киназы (JNK), внеклеточной сигнал-регулирующей киназой (extracellular signal-regulated kinase — ERK) и митоген-активированной протеин киназы (mitogen-activated protein kinase — MAPK).

ИЛ1 α связывается с теми же рецепторами, что и ИЛ1 β , но, в отличие от последнего, не секретируется клетками, а существует главным образом в мембраносвязанной форме. Он присутствует на многих клетках, особенно кератиноцитах и эндотелиальных клетках, появляясь в циркуляции после некроза клеток и рассматривается как «алармин», участвующий в коммуникации между повреждением тканей и ранней фазой стерильного воспаления [22]. Так же как и ИЛ1 β , ИЛ1 α связывается с ИЛ1Р1 и индуцирует «воспалительный» ответ, который заключается в образовании ИЛ1 β и других «провоспалительных» цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ6.

ИЛ1Ра экспрессируется многими клетками и предотвращает неконтролируемую активацию ИЛ1Р при их связывании с ИЛ1 β . Он присутствует в биологических жидкостях в концентрации, существенно превышающей уровень ИЛ1 β , и при связывании с ИЛ1Р не индуцирует активацию клеток. Наряду с ИЛ1Ра, ИЛ1-зависимая активация клеток регулируется ИЛ1Р типа 2, который, в отличие от ИЛ1Р1, обладает преимущественно «супрессорной» активностью, так как имеет короткий внутрицитоплазматический участок, не обладающий способностью индуцировать внутриклеточную сигнализацию. Таким образом, этот рецептор выполняет роль молекулярной «ловушки» (trap), поскольку мембраносвязанная форма ИЛ1Р2 конкурирует с ИЛ1Р1 за связывание с ИЛ1 β , обладая большим сродством, чем у ИЛ1Р1. Кроме того, растворимая форма ИЛ1Р2 усиливает ингибиторный эффект ИЛ1Ра. Экспрессия ИЛ1Р2 преимущественно наблюдается на М2-макрофагах (антивоспалительный субтип макрофагов) и Т-регуляторных клетках, контролирующих развитие воспаления. Примечательно, что глюкокортикоиды (ГК) и цитокины Th2-типа (ИЛ4 и ИЛ13) усиливают экспрессию ИЛ1Р2.

Таблица 3 Общая характеристика инфламماسом

Инфламماسома	Синоним	Компоненты	Цитокины	Клеточные эффекты	Активаторы
NLRP1	NALP1	ASC, CARD8, каспаза 1, каспаза 5	ИЛ1 β	Пироптоз	Мурамил дипептид, токсин сибирской язвы
NLRP3	NALP3, криопирин	ASC, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз Апоптоз	Микрокристаллы (МУН, пирофосфат кальция, холестерин и др.) Наночастицы АТФ В-амилоид и амилоидные пептиды Свободные жирные кислоты Окисленный липопротеин низкой плотности Окисленная ДНК Двуспиральная ДНК РНК Липофусцин Бактериальные токсины Сальмонелла
AIM2	—	ASC, каспаза 1, каспаза 3, каспаза 8	ИЛ1 β	Апоптоз	Двуспиральная ДНК Микобактерия туберкулеза
NLR4	IPAF	NAIP2, NAIP5, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз	Синегнойная палочка Сальмонелла Легионелла Иерсиния

Примечание. AIM2 — absent in melanoma; CARD8 — caspase-recruitment domain-containing protein 8; NAIP — neuronal apoptosis inhibitory protein; NLR4 — NOD-, LRR and CARD containing 4; NLRP — NOD-, LRR and pyrin domain containing.

Клинические перспективы ингибции интерлейкина 1 β

В целом заболевания, при которых обсуждается патогенетическое значение ИЛ1 β , характеризуются развитием разнообразных весьма тяжелых клинических и лабораторных проявлений, ассоциирующихся с локальным и системным воспалением [3, 4, 7]. Не удивительно, что подавление биологических эффектов ИЛ1 с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) рассматривается как перспективный подход к лечению широкого спектра ИВЗ человека [3, 4, 7, 9, 23, 24]. Напомним, что в настоящее время официально зарегистрировано три ингибитора ИЛ1, а гевекизумаб проходит II/III стадии клинических исследований (рис. 3). Следует особо подчеркнуть, что именно применение ингибиторов ИЛ1, во многих случаях по незарегистрированным (off-label) показаниям, явилось наиболее веским доказательством участия ИЛ1 в иммунопатогенезе многих болезней или некоторых их субтипов.

Врожденные аутовоспалительные заболевания

Гиперпродукция ИЛ1 β характерна для так называемых наследственных аутовоспалительных заболеваний [5, 25], многие из которых развиваются в раннем детском возрасте и характеризуются рецидивирующими атаками системного воспалительного процесса, проявляющегося поражением суставов, кожи, гиперпродукцией острофазовых белков сыворотки. Именно эти заболевания являются одними из первых и нередко единственными официальными показаниями для применения ГИБП, подавляющих активность ИЛ1. Общая характеристика этих заболеваний и данные об успешном применении ингибиторов ИЛ1 представлены в табл. 4. К другим генетически детерминированным аутовоспалительным синдромам относятся мутации гена *IL1Ra* (DIRA — Deficiency of IL-1Ra). Недостаточный синтез ИЛ1Ra приводит к неконтролируемому связыванию ИЛ1 β и ИЛ1 α с ИЛ1R и тяжелой системной патологией (пустулез, остеит, периостит, системное воспаление), развивающейся у новорожденных.

Микрокристаллические артриты

Кристаллы моноурата натрия (МУН), образование которых является ключевым в патогенезе подагры, являются мощными индукторами синтеза ИЛ1 β [84, 85], который непосредственно связан с активацией NLRP3 [85, 86]. Первым этапом этого процесса является фагоцитоз кристаллов МУН, поскольку подавление фагоцитоза колхицином блокирует МУН-индуцируемую активацию NLRP3. После интернализации кристаллов МУН в фагосомах они стимулируют NLRP3 за счет нескольких взаимосвязанных механизмов: образования активных форм кислорода, высвобождения лизосомальных ферментов (катепсин В и катепсин L), действия окисленной ДНК, оттока калия из клеток. Высокая концентрация солей натрия в кристаллах мочевой кислоты приводит к гиперосмолярности, компенсаторному оттоку калия, вызывает ацидификацию везикул фагосом, что приводит к их разрыву и высвобождению лизосомальных ферментов. В свою очередь повреждение лизосом вызывает дисфункцию митохондрий с образованием окисленной ДНК. Имеются данные о NLRP3-независимых механизмах синтеза ИЛ1, которые касаются в первую очередь образования ИЛ1 α [86]. Избыточная продукция ИЛ1 способствует развитию острого воспаления с вазодилатацией, быстрым привлечением иммунных клеток, преимущественно нейтрофилов, к местам образования кристаллов МУН и проявляется клинически в виде приступа подагры. Сходные механизмы воспаления постулируются при других микрокристаллических артритах, индуцированных солями пирофосфата кальция, гидроксиапатита кальция, оксалатов.

Важное подтверждение ведущей роли ИЛ1 в развитии подагры получено в процессе многочисленных клинических исследований, касающихся эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ1, в первую очередь канакинумаба [87–91]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов ИЛ1 при подагрическом артрите имеет чрезвычайно большое клиническое значение [90]. Следует напомнить, что современная стратегия лечения подагры, связанная с применением урат-снижающей терапии и противовоспалитель-

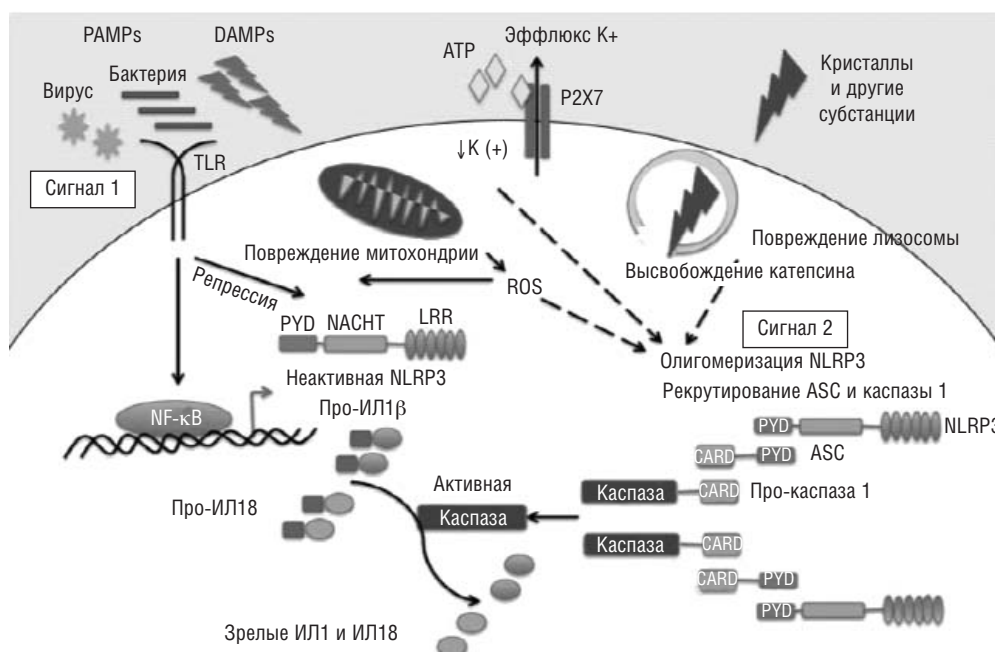


Рис. 2. Механизмы активации NLRP3-инфламماسомы

тельных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, колхицин, ГК) для подавления острого подагрического артрита, не всегда эффективна и безопасна, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями (артериальная гипертензия, СД, почечная недостаточность, поражения желудочно-кишечного тракта) [92, 93]. В серии клинических исследований и их метаанализе было показано, что у пациентов, которые имели противопоказания для назначения НПВП и/или колхицина, однократное введение канакиумаба приводит к быстрому купированию проявлений артрита (по сравнению с триамцинолоном) и хорошо переносится, несмотря на наличие у пациентов тяжелых коморбидных заболеваний [88, 90].

Болезнь Стилла

Болезнь Стилла — системное воспалительное заболевание, характеризующееся лихорадкой, артритом и кожной сыпью. Это заболевание встречается у детей — системный ЮИА [94, 95] и у взрослых — болезнь Стилла взрослых [96]. При обоих заболеваниях отмечено существенное увеличение концентрации ИЛ1 β в сыворотках пациентов [97–99]. Имеются данные о высокой эффективности ингибиторов ИЛ1 при болезни Стилла у детей [100, 101] и у взрослых [96, 97, 102–117]. Хотя при болезни Стилла у взрослых до сих пор чаще применялась анакинра [117], продемонстрирована высокая эффективность канакиумаба [106, 111]. Как у детей, так и у взрослых ингибиторы ИЛ1 более эффективны у пациентов с так называемым «системным» вариантом болезни Стилла, по сравнению с «ревматическим» ее вариантом [95, 96]. Действительно, ингибиторы ИЛ1 быстро купируют «системные» проявления, но менее эффективны в отношении активности артрита и не замедляют прогрессирование деструкции суставов [96, 103, 108]. У многих пациентов, в том числе рефра-

ктерных к стандартной терапии, может развиваться стойкая ремиссия [96], хотя у некоторых из них после завершения терапии наблюдалось обострение заболевания [103, 108]. Активно изучается место ингибиторов ИЛ1 в лечении тяжелого осложнения болезни Стилла — синдрома активации макрофагов.

Синдром Шницлера

Синдром Шницлера проявляется хронической крапивницей в сочетании с рецидивирующей лихорадкой, болями в костях, суставах или артритом, увеличением концентрации моноклонального иммуноглобулина М (IgM) и высоким риском развития лимфопролиферативных заболеваний (лимфоплазмочитарная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема или IgM-миелома) [118–121]. Установлено, что лимфоциты, выделенные из крови пациентов с синдромом Шницлера, синтезируют избыточное количество ИЛ1 (а также ИЛ6) при стимуляции липополисахаридом [122, 123], что обосновывает причины эффективности ингибиторов ИЛ1 при этом заболевании [118, 120, 121, 125–130]. Это представляется весьма важным с учетом данных о роли ИЛ1 в развитии миеломной болезни, осложняющей течение синдрома Шницлера. Установлено, что плазматические клетки пациентов с миеломной болезнью синтезируют ИЛ1, который, в свою очередь, стимулирует синтез ИЛ6 стромальными клетками костного мозга. Это приводит к увеличению выживаемости и экспансии плазматических клеток, играющих фундаментальную роль в патогенезе миеломной болезни. По данным предварительных исследований, лечение анакинрой ассоциируется со снижением пролиферации миелоидных клеток и увеличением продолжительности жизни пациентов, что открывает новые перспективы фармакотерапии парапротеинемических лейкозов.

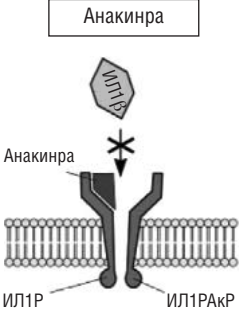
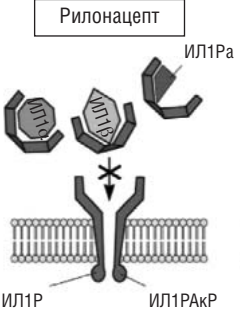
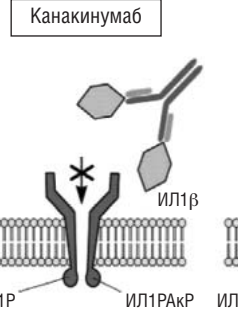
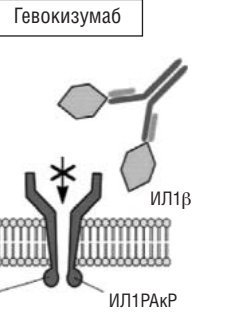
	Анакинра	Рилонацепт	Канакиумаб	Гевекизумаб
				
Параметры	ИЛ1Ра	ИЛ1Р-ИЛ1АсР-Fc	Антитела к ИЛ1 β	Антитела к ИЛ1 β
Структура	Рекомбинантный белок	Fc гибридный (fusion) белок	Человеческое IgG1 МАТ	Человеческое IgG2 МАТ
Связывание с ИЛ1 α	+	+	–	–
Аффинность к ИЛ1 β	Нет	0,5 пмоль	23 пмоль	300 фмоль
Период полувыведения	5 ч	8 сут	26 сут	22 сут
Доза	100 мг в день	160 мг в неделю	4 мг/кг в 4–8 нед (1 раз 150 мг)	Нет данных
Официальные и незарегистрированные показания	РА, системный ЮИА, болезнь Стилла взрослых, подагра, пирофосфатная артропатия, CAPS, синдром Шницлера	CAPS	CAPS, подагра, системный ЮИА, болезнь Стилла взрослых, синдром Шницлера	Нет данных
Клинические исследования	–	–	Кардиоваскулярные заболевания, диабет	Кардиоваскулярные заболевания, диабет, болезнь Бехчета, гангренозная пиодермия

Рис. 3. Характеристика ингибиторов ИЛ1. РА – ревматоидный артрит, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, МАТ – моноклональные антитела

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим изъязвлением слизистой оболочки полости рта и гениталий, поражением глаз, суставов, органов желудочно-кишечного тракта, ЦНС и др., тромботическими нарушениями, патогенез которого включает механизмы, характерные как для аутоиммунных, так и для аутовоспалительных заболеваний [131]. Имеются данные об увеличении концентрации ИЛ1 в сыворотке и синовиальной жидкости у пациентов с болезнью Бехчета [132, 133]. Недавно было обнаружено увеличение экспрессии P2X7-рецепторов на моноцитах пациентов, что способствует увеличению высвобождения ИЛ1 β из этих клеток [134]. В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность анакинры [135–140], канакинумаба [141, 142] и гевокизумаба [143] у пациентов с болезнью Бехчета. Особые надежды возлагают на гевокизумаб, лечение которым приводит к быстрой положительной динамике увеита и симптомов поражения ЦНС.

Заболевания кожи

Нейтрофильные дерматозы — большая группа дерматологических заболеваний, характерным признаком кото-

рых является инфильтрация пораженной кожи нейтрофилами. К ним относятся гангренозная пиодермия, синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз), синдром SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) и др. Имеются данные об эффективности анакинры при синдроме SAPHO и синдроме Свита [77, 144–146].

Обсуждается значение ИЛ1 в развитии псориаза [147] — наиболее распространенного хронического ИВЗ, развитие которого связывают с патологической активацией Th1- и Th17-клеток [14, 148]. Установлено, что ИЛ1 α экспрессируется в кератиноцитах пациентов с псориазом [149–152] и участвует в активации Th17-клеток, синтезирующих ИЛ17 [153], а ИЛ17 стимулирует синтез ИЛ1 в кератиноцитах [154]. У трансгенных мышей с гиперпродукцией ИЛ1 (IL1 α и IL1 γ) наблюдаются гиперпролиферация эпидермиса и увеличение экспрессии микробных транскриптов, включая S100A7, S100A9 и DEFB4 [155–157], а дефицит ИЛ1Ra ассоциируется с развитием псориазоподобного поражения кожи [158]. Отмечено сходство транскриптомного профиля кератиноцитов у пациентов с псориазом и кератиноцитов, культивируемых в присутствии ИЛ1 [158]. Предварительные данные свидетельствуют об эффективности анакинры у пациентов с псориазическим артритом [159, 160].

Таблица 4 Характеристика аутовоспалительных заболеваний

Заболевание	Генетический локус	Белок	Тип наследования	Клинические проявления	Ингибиторы ИЛ1
Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)	<i>MEFV</i>	Пирин	AP	Лихорадка, серозит, артрит/артралгии, эризипелоидоподобное поражение кожи, высокий риск развития амилоидоза	Анакинра [26–30] Канакинумаб [28, 31–34]
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	P55 ФНОР (тип I)	АД	Лихорадка, тяжелые мигрирующие мышечные и суставные боли, конъюнктивит, периорбитальный отек, артралгии/артрит, сакроилиит, серозит, риск амилоидоза	Анакинра [35–39] Канакинумаб [35–37]
Синдром дефицита мевалонат киназы	<i>MVK</i>	Мевалонат киназа	AP	Лихорадка, распространенная полиморфная сыпь, артралгии, боли в животе, диарея, лимфаденопатия, афтозный стоматит	Анакинра [38–45] Канакинумаб [41]
CAPS:					
семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)	<i>NLRP3</i>	Криопирин	АД	Лихорадка, холодовая уртикарная сыпь, конъюнктивит, артралгия, недомогание	Анакинра [46–67] Канакинумаб [66–76]
синдром Макла–Уэлса (MVS)				Лихорадка, уртикарная сыпь, конъюнктивит, артралгии, нейросенсорная глухота, риск амилоидоза	
хронический воспалительный неврологический кожно-суставной синдром (CINKAs)				Лихорадка, уртикарная сыпь, увеит, папиллоэдема, деформирующий артрит с поражением крупных суставов, нейросенсорная глухота, асептический хронический менингит, риск амилоидоза	
Синдром пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и угрей (PAPA)	<i>PSTPIP1</i>	CD2BP1	АД	Пауциартикулярный пиогенный артрит, остеокартилогенные эрозии суставов, угри, пиогенные абсцессы	Анакинра [77–82] Канакинумаб [83]
Синдром Majeeed	<i>LPIN2</i>	Lipin 2	AP	Рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, врожденная дисэритропоэтическая анемия, хронический дерматоз, напоминающий синдром Свита	Анакинра [77] Канакинумаб [77]
Синдром Blau	<i>NOD2 (CARD15)</i>	Nod2 (Card15)	АД	Интермиттирующая лихорадка, гранулематозный дерматит с иктиозоподобными проявлениями, системный гранулематозный полиартрит, рецидивирующий тяжелый гранулематозный пануеит	Анакинра [145, 146] Канакинумаб [147]

Примечание. NOMID/CINCA — младенческое мультисистемное воспалительное заболевание/хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром; FCAS — семейный криопирин-ассоциированный синдром; *MEFV* — ген семейной средиземноморской лихорадки; AP — аутосомно-рецессивное, АД — аутосомно-доминантное.

Ревматоидный артрит

РА — первое заболевание, при котором была доказана эффективность анакинры [161–169], с применения которой фактически и началась эра ГИБП в ревматологии. По данным экспериментальных исследований, у мышей с дефицитом ИЛ1 α развивается тяжелый деструктивный артрит [170]. У больных РА отмечено увеличение концентрации ИЛ1 β в синовиальной жидкости и синовиальной ткани суставов [171–173]. Установлено, что ИЛ1 β усиливает эффект ФНО α в отношении деструкции хряща и сустава, а ФНО α индуцирует синтез ИЛ1 [174, 175]. Имеются данные о том, что у пациентов с активным РА наблюдается увеличение базальной экспрессии уровня NLRP3, ASC, каспазы 1 и про-ИЛ1 β [176]. Однако результаты метаанализов свидетельствуют о более низкой эффективности анакинры при РА, чем при других ГИБП [177, 178]. Данные РПКИ фазы II свидетельствуют об определенной эффективности канакинумаба у пациентов с активным РА, резистентных к монотерапии метотрексатом [179]. Однако интегральный анализ материалов 37 исследований фаз II–III (более 13 тыс. пациентов с РА) показал низкую вероятность более высокой эффективности канакинумаба по сравнению с другими ГИБП при РА [180]. Это привело к приостановке дальнейших клинических испытаний данного препарата при РА. Тем не менее истинное место ингибиторов ИЛ1 в лечении РА требует дальнейшего изучения.

Остеоартрит

По современным представлениям, ОА рассматривается как воспалительное заболевание, в развитии которого важную роль играет широкий спектр «провоспалительных» медиаторов [181–183]. Среди них особое место занимает именно ИЛ1 β . Установлено, что ИЛ1 β обладает способностью увеличивать экспрессию ферментов, участвующих в разрушении хряща (коллагеназа 3, стромелизин 1, желатиназа А и В) [184, 185], подавлять синтез матриксных белков хряща — коллагена типа II и протеогликана [186, 187]. Кроме того, ИЛ1 β , индуцируя синтез оксида азота и ПГЕ2, подавляет митогенную активность хондроцитов хряща и посредством аутокринного механизма индуцирует собственный синтез ИЛ1 β хондроцитами [187, 188]. В других исследованиях было показано, что гиперэкспрессия гена *IL1m* (кодирует ИЛ1 α) при экспериментальном ОА у кроликов и собак ассоциируется с подавлением повреждения хряща [189]. Выявлена связь между полиморфизмом гена *IL1m* и тяжестью ОА коленного сустава [190, 191]. Однако данные клинических исследований свидетельствуют об отсутствии эффекта на фоне внутрисуставного введения анакинры у пациентов с ОА коленного сустава [192]. Тем не менее в другом исследовании было показано, что МАТ к ИЛ1 α (AMG108) оказались эффективными у части пациентов с ОА коленного сустава [193], что связывают с их более мощным и длительным подавлением биологических эффектов ИЛ1 по сравнению с анакинрой. Предполагается также, что ИЛ1 играет более важную роль при некоторых субтипах ОА, например связанном с гемохроматозом [194, 195].

Заболевания сердечно-сосудистой системы

По современным представлениям, атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов [196–198], риск развития которого особенно высок у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями [199, 200] и СД 2-го типа. Установле-

но, что наряду с кристаллами МУН кристаллы холестерина (ХС) обладают способностью активировать NLRP3 инфламмасому и тем самым стимулировать синтез ИЛ1 β [201–203]. Важную дополнительную роль в этом процессе играет ХС-индуцированная активация системы комплемента, ведущая к образованию анафилоксина (C5a) и синтезу ФНО α , причем в роли рецепторов ХС выступает рецептор комплемента 3 (CD11b/CB18). Совсем недавно было показано, что кристаллы ХС могут не только обеспечивать эндогенный сигнал, активирующий инфламмасому, но и стимулировать образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), которые «подготавливают» макрофаги к синтезу «провоспалительных» цитокинов и активируют Th17-тип иммунного ответа [204]. На модели атеросклероза сонной артерии у крыс было показано, что гевокизумаб снижает пролиферацию неоинтимы и улучшает реваскуляризацию сосуда [205].

С клинической точки зрения особый интерес представляет исследование CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященное изучению эффективности ингибитора ИЛ1-зависимого воспаления как нового подхода к вторичной профилактике кардиоваскулярных осложнений [206]. В это исследование планируется включить 17 тыс. пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых наблюдается увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ; >2 мг/л), несмотря на применение статинов, т. е. сохраняется высокий риск рецидивирования сердечно-сосудистых осложнений. «Конечными» точками исследования будут снижение частоты повторных кардиоваскулярных катастроф, летальности и замедление прогрессирования СД 2-го типа. Согласно предварительным результатам, лечение канакинумабом приводит к выраженному снижению уровня гликогемоглобина, ИЛ6 и СРБ (>50%) и фибриногена (>20%), отсутствие динамики ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), но увеличение уровня триглицеридов [207].

В то же время недавно были получены данные, свидетельствующие о потенциально неблагоприятных кардиоваскулярных эффектах ингибиторов ИЛ1, в первую очередь анакинры [208, 209]. Был проведен широкомасштабный скрининг генома, в процессе которого были изучены аллели генов, кодирующих синтез ИЛ1 α (rs6743376 и rs1542176), у большой группы пациентов с РА и группы контроля в отношении развития кардиометаболических заболеваний. Оказалось, что распределение этих аллелей, которое как бы имитирует эффект, наблюдаемый при лечении пациентов анакинрой, ассоциируется со снижением риска РА (а также концентрации ИЛ6 и СРБ), но увеличением риска ИБС и абдоминальной аневризмы аорты. По мнению авторов, эти ассоциации связаны в первую очередь с увеличением концентрации «проатерогенных» липидов, включая ХС-ЛПНП.

Активно изучается роль ИЛ1 в развитии повреждения, репарации и ремоделирования клеток миокарда [210]. В серии экспериментальных исследований было показано, что развитие инфаркта миокарда (ИМ) ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ1 β , ИЛ1 α (и других представителей семейства ИЛ1), способствуя развитию постинфарктного воспаления, формированию «деструктивного» фенотипа фиброblastов, замедлению дифференцировки миофибробластов, индукции апоптоза кардиомиоцитов и, как результат, к нарушению ремоделирования и развитию дисфункции миокарда [210, 211]. Эффективность и безопас-

ность блокады ИЛ1 при ИМ исследовались в нескольких небольших исследованиях. Полученные результаты противоречивы [212–215]. По данным пилотного исследования (MRC-ILA Heart Study), двухнедельный курс анакинры у пациентов с острым ИМ без повышения сегмента *ST* приводит к снижению концентрации СРБ, но отрицательно влияет на рецидивирование обострений ишемии [215]. Данные исследования VCU-ART (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial) свидетельствуют об относительной безопасности 14-дневного курса анакинры у пациентов с острым ИМ с повышением сегмента *ST* [212–214]. На фоне лечения анакинрой (исследование D-HART) отмечено улучшение толерантности к физической нагрузке при сердечной недостаточности [216].

Сахарный диабет 2-го типа

Обсуждается роль ИЛ1 в развитии СД 2-го типа и связанных с ним кардиоваскулярных осложнений [217]. В недавних исследованиях получены данные, свидетельствующие о том, что гипергликемия индуцирует увеличение синтеза ИЛ1β β-клетками, что приводит к их апоптозу [218]. По данным проспективных исследований, увеличение концентрации ИЛ1Ра ассоциируется с риском СД 2-го типа в популяции [219], наблюдается более чем за 10 лет до клинической манифестации заболевания [220] и ассоциируется с развитием инсулинорезистентности. В других исследованиях было показано, что гиперпродукция ИЛ1Ра позволяет прогнозировать риск кардиоваскулярных осложнений [221–224]. В последние годы накапливаются данные, касающиеся позитивного влияния ингибции ИЛ1 на течение СД [225–236], а именно – уменьшение уровней глюкозы, острофазовых маркеров воспаления, улучшение функции β-клеток поджелудочной железы. Примечательно, что эти положительные эффекты могут сохраняться в течение длительного времени после завершения лечения ингибиторами ИЛ1 [226]. Предварительные результаты свидетельствуют о способности ингибиторов ИЛ1 улучшать функцию β-клеток поджелудочной железы у пациентов с преддиабетом и нарушением толерантности к глюкозе. Особый интерес представляют данные, касающиеся канакинумаба, на фоне лечения которым отмечено снижение концентрации гликированного гемоглобина [225, 232, 233] и уменьшение признаков диабетической ретинопатии сетчатки [233]. Совсем недавно было показано, что введение нового типа МАТ, блокирующих активность ИЛ1α, также приводит к снижению концентрации гликогемоглобина и увеличению синтеза инсулина [234]. Обсуждается значение ингибции ИЛ1 в отношении контроля за микрососудистыми осложнениями СД, такими как нефропатия, невропатия и ретинопатия, которые могут быть непосредственно не связаны с выраженностью гипергликемии [233, 235, 236]. Следует также подчеркнуть, что в исследовании CANTOS вошла большая группа пациентов, страдающих СД 2-го типа, а одной из «конечных» точек исследования является оценка влияния канакинумаба на развитие диабетической нефропатии. Проводится РПКИ (II/III фазы), касающееся оценки эффективности гевокизумаба (в комбинации с метформином) у пациентов с СД 2-го типа.

Интерстициальные заболевания легких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) характеризуются диффузным воспалением и нарушением структуры стенок альвеол, эндотелия легочных капилляров,

приводящим к фиброзу легких [237]. Альвеолярные макрофаги и другие клетки, участвующие в патогенезе ИЗЛ (фибробласты, Т-клетки, нейтрофилы, бронхоальвеолярные эпителиальные клетки), обладают способностью синтезировать ИЛ1 [238]. Обсуждается значение активации NLRP3-инфламмосомы в развитии заболеваний легких [239]. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности канакинумаба у пациентов с различными хроническими заболеваниями легких, включая бронхиальную астму и хроническую обструктивную болезнь легких [240, 241].

Перспективы

Обсуждая перспективы дальнейших исследований и нерешенные проблемы, следует акцентировать внимание на схожести иммуновоспалительных механизмов патогенеза атеросклероза и РА, которые во многом объясняют высокий риск кардиоваскулярных осложнений при РА, сходный с таковым при СД 2-го типа [242]. В связи с этим вызывают интерес данные о благоприятном действии анакинры на основные показатели сердечной гемодинамики у пациентов с РА, как без ИБС [243, 244], так и страдающих тяжелым коронарным атеросклерозом [245]. Было показано, что у пациентов с РА, страдающих ИБС, концентрация ИЛ1β в сыворотке достоверно выше, чем у пациентов без ИБС, независимо от активности РА. Лечение анакинрой ассоциировалось со значительным улучшением параметров поток-зависимой вазодилатации, коронарного резерва, сосудистой резистентности, артериального комплаенса и скорости движения миокарда. При лабораторном исследовании в динамике отмечено снижение концентрации лабораторных маркеров окислительного стресса (малон-альдегид и нитротирозин) и апоптоза (Fas и Fas-лиганд). Представляет интерес наблюдение благоприятного эффекта анакинры у пациентки с тяжелым РА и правожелудочковой сердечной недостаточностью в отношении не только активности РА, но и улучшения показателей сердечной гемодинамики, в частности пикового потребления кислорода (пик VO_2) на 29% [246]. Следует напомнить, что такая динамика этого показателя у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) ассоциируется со снижением риска госпитализации и летальности более чем на 30% [247, 248]. Кроме того, при выборе терапии следует принимать во внимание, что применение других ГИБП, в первую очередь ингибиторов ФНОα, ограничено из-за их способности ухудшать течение ЗСН и даже увеличивать риск летальности [249].

Несомненный интерес представляют исследования связи между метаболическим синдромом и РА [250]. Оказалось, что моноциты, выделенные из крови пациентов с СД 2-го типа и РА, обладают способностью синтезировать избыточное количество ИЛ1β (и ФНОα) в присутствии повышенной концентрации глюкозы, что обусловлено активацией NLRP3-инфламмосомы [251]. По данным клинических наблюдений, у пациентов с РА, страдающих СД 2-го типа, на фоне лечения анакинрой отмечено не только развитие ремиссии РА, но и нормализация метаболического статуса, что позволило отменить антидиабетическую терапию [252].

Совсем недавно были получены новые данные, свидетельствующие о выраженном «провоспалительном» действии не только кристаллов МУН, но и растворимой мочевой кислоты [253]. Было установлено, что лейкоциты, выделенные из крови пациентов с подагрой, синтезируют существенно больше ИЛ1β (а также ИЛ6 и ФНОα), чем клет-

ки, выделенные из крови здоровых доноров. Более того, растворимая мочевая кислота оказывает стимулирующий эффект на синтез ИЛ1 β , ассоциирующийся со снижением синтеза ИЛ1 α . Важно, что эти эффекты реализовывались на уровне транскрипции соответствующих генов и были связаны с эпигенетическим репрограммированием на уровне метилирования гистона, индуцированного мочевой кислотой. Следует напомнить, что в норме активация синтеза ИЛ1 β (в том числе кристаллами МУН) ассоциируется с увеличением продукции ИЛ1 α и представляет собой важный механизм «обратной связи», контролирующей ИЛ1-зависимое воспаление. Фактически гиперурикемия моделирует патологическое состояние, наблюдаемое при врожденном дефиците ИЛ1 α (синдром DIRA) [254]. Следует обратить внимание на различия механизмов активации NLRP3 растворимой мочевой кислотой и кристаллами МУН. Имеются данные о том, что растворимая мочевая кислота дозозависимым образом (но не кристаллы МУН) может активировать TLR4, вызывая экспрессию NLRP3, ИЛ1 β , HLA-DR и CD40 в мезангиальных клетках почек, поскольку блокирование TLR4 приводит к подавлению экспрессии NLRP3 и ИЛ1 β , вызванной растворимой мочевой кислотой, не влияя на экспрессию NLRP3 и ИЛ1 β , активированную кристаллами МУН [255].

Полагают также, что гиперурикемия не только приводит к нарушению «саморегуляции» синтеза ИЛ1, но и обеспечивает неспецифическую «иммунологическую память» моноцитов. Примечательно, что при РА развитие гиперурикемии ассоциируется с артериальной гипертензией [256], нарушением функции почек [257] и кардиоваскулярными заболеваниями [258, 259]. С другой стороны, получены данные о частом обнаружении кристаллов МУН с использованием биэнергетической компьютерной томографии у пациентов с РА [260] и ОА [261]. При этом при РА развитие гиперурикемии ассоциировалось с серонегативностью по ревматоидному фактору, а при ОА — с тяжестью деструкции суставов. В целом, эти данные имеют очень большое значение в отношении расшифровки механизмов «субклинического» хронического воспаления при широком круге заболеваний, таких как метаболический синдром, артериальная гипертензия, СД 2-го типа, атеросклеротическое поражение сосудов, а также при субтипах РА и ОА, протекающих с гиперурикемией [262–266]. Это создает предпосылки для персонализированного подхода к назначению ингибиторов ИЛ1 на основе анализа специфических механизмов иммунопатогенеза и/или наличия тех или иных коморбидных заболеваний. Например, при РА наряду с атеросклеротическим поражением сосудов, ЗСН, метаболическим синдромом и СД в пользу выбора ингибиторов ИЛ1 (по крайней мере, у некоторых больных) может выступать латентная туберкулезная инфекция, риск реактивации которой минимален на фоне применения ингибиторов ИЛ1 (анакинра) [267] и существенно возрастает при назначении ингибиторов ФНО α [268].

В заключение необходимо подчеркнуть, что круг болезней, при которых обсуждается роль аутовоспалительного (связанного с активацией инфламмасом) процесса, ведущим медиатором которого является ИЛ1, неуклонно расширяется. В основополагающих обзорах С. Dinarello [4, 10, 269] и других авторов [5] приводится обширный перечень заболеваний, при которых имеются данные о патогенетическом значении ИЛ1 и/или получены положительные результаты применения ингибиторов ИЛ1. Наряду с рассмот-

ренными в обзоре заболеваниями, к ним относятся такие разные по клиническим проявлениям и общепризнанным патогенетическим механизмам болезни, как артериальная гипертензия, вторичный амилоидоз, анкилозирующий спондилит, псориаз, увеиты, лейкоцитокластический васкулит, саркоидоз, пурпура Шенлейна–Геноха, системная красная волчанка, системная склеродермия, первичный синдром Шегрена, болезнь Кавасаки, рецидивирующий полихондрит, идиопатические воспалительные миопатии, идиопатический рецидивирующий перикардит, аутоиммунная форма патологии внутреннего уха (болезнь Меньера), СД 1-го типа, колит при хронических гранулематозных заболеваниях, различные формы увеита, синдром хронической усталости, болезнь Кастельмана, некоторые формы злокачественных новообразований и многие другие.

В настоящее время запланировано более 20 протоколов клинических испытаний (фаза II/III), направленных на расширение официальных показаний для применения ингибиторов ИЛ1. Хорошие перспективы этого класса препаратов в клинической практике послужили основанием для разработки новых МАТ или низкомолекулярных ингибиторов активации инфламмасом. Привлекает внимание препарат гевокизумаб (gevokizumab, ХОМА 052, ХОМА Corporation, США), представляющие собой гуманизированные МАТ IgG2 к ИЛ1 β , которые обладают способностью снижать аффинность ИЛ1 к ИЛ1 α , не влияя на связывание с ИЛ2 α [270]. Это отличает механизм действия канакинумаба от гевокизумаба и позволяет предположить, что лечение гевокизумабом может быть более безопасным в отношении риска инфекционных осложнений. Предполагается также, что МАТ, блокирующие ИЛ1 α , могут обладать более высокой эффективностью, чем МАТ к ИЛ1 β при некоторых заболеваниях [271], например при псориазе, при котором отмечается гиперэкспрессия ИЛ1 α в кератиноцитах. Перспективное направление фармакологических и клинических исследований связано с созданием пероральных низкомолекулярных ингибиторов активации NLRP3-инфламмасомы [272]. Представляет интерес изучение противовоспалительной активности ингибитора α 1-антитрипсина, который обладает способностью подавлять каспазу 1 и синтез ИЛ1 и ФНО α и индуцировать экспрессию ИЛ1 α и белка, связанного с ангиопоэтином [273]. Совсем недавно было показано, что гибридный белок, представляющий собой молекулу α 1-антитрипсина, соединенную с Fc-фрагментом IgG, подавляет развитие острого подагрического артрита, что ассоциируется с подавлением синтеза ИЛ1 β и увеличением продукции ИЛ1 α [274]. Уникальные свойства выявлены у архалофената, агониста активатора фактора транскрипции PPAR-гамма (Peroxisome proliferator-activated receptors), заключающиеся в сочетании сахароснижающего, урат-снижающего (путем ингибции уратных транспортеров URAT-1, OAT4 и OAT10), а также ассоциированного с транскрипцией PPAR-гамма блокирования активированного кристаллами МУН синтеза проинтерлейкина ИЛ1 β mRNA и других связанных с NF- κ B-зависимой активацией сигнального пути медиаторов воспаления [275, 276].

В целом изучение роли ИЛ1 в регуляции взаимодействия между врожденным (активация TLR, инфламмасомы) и приобретенным (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитетом [7] и эффективности ингибиторов ИЛ1 может иметь большое значение в плане расшифровки патогенетических механизмов ИВЗ человека и разработки новых подходов к персонализированной терапии.

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

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimm Rev.* 2012;12:22-30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
- Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013;39:1003-18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
- Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med.* 2014 Dec 16;20 Suppl 1:S43-58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
- Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:194864. doi: 10.1155/2015/194864
- Насонов ЕЛ. Интерлейкин 1 и его роль в патологии человека. *Терапевтический архив.* 1987;(12):112-7 [Nasonov EL. Interleukin-1 and its role in human pathology. *Terapevticheskii arkhiv.* 1987;(12):112-7 (In Russ.)].
- Schett G, Dayer J-M, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Jan;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
- Ильина АЕ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(5):62-71 [Il'ina AE, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Interleukin-1 as a mediator of inflammation and therapeutic target. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(5):62-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1463
- So A, Ives A, Joosten LAB, Busso N. Targeting inflammasomes in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:391-9. doi: 10.1038/nrrheum.2013.61
- Dinarello CA, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol.* 2013;25:469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008
- Gabay G, Lamacchia C, Palme G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;6:232-41. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4
- Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:89-102. doi: 10.1038/nri2691
- 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
- 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
- Spits H, Arti D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:145-9. doi: 10.1038/nri3365
- Jimenez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors — from microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2016;15:1-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.009
- Afonina IS, Müller C, Martin SJ, Beyaert R. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme. *Immunity.* 2015;42:991-1004. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.003
- Guo H, Callaway JB, Jenny P-Y, Ting JP-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015;21:677-87. doi: 10.1038/nm.3893
- Netea MG, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, et al. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Ann Rev Immunol.* 2015;33:49-77. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112306
- Schauer C, Janlo C, Munoz LE, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med.* 2014;20:511-7. doi: 10.1038/nm.3547
- Joosten LA, Netea MG, Fantuzzi G, et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive interleukin-1beta. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3651-62.
- Chen C-J, Kono H, Golenbock D, et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med.* 2007;13:851-6. doi: 10.1038/nm1603
- Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:2134-44. doi: 10.1093/rheumatology/kev269
- Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnan J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
- Touitou I, Kone-Paut I. Autoinflammatory diseases. Best Practice and Research. *Clin Rheumatol.* 2008;22:811-29. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.009
- Stojanovic KS, Delmas Y, Torres PU, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1898-901. doi: 10.1093/ndt/gfr528
- Moser C, Pohl G, Haslinger I, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl.* 2009;24:676-8. doi: 10.1093/ndt/gfn646
- Meinzer U, Quartier P, Alexandra J-F, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:265-71. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.003
- Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr.* 2008;167:695-6. doi: 10.1007/s00431-007-0547-3
- Mitroulis VP, Konstantinidis PT, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med.* 2008;66:489-91.
- Estublier KS, Stojanovic J-F, Broussolle BC, Seve P. Myositis in a patient with familial Mediterranean fever and spondyloarthritis successfully treated with anakinra. *Joint Bone Spin.* 2013;80:645-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.03.004
- Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in familial Mediterranean fever. *Amer J Med Sci.* 2013;346:137-41. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318277083b
- Hacihamdioglu DO, Ozen S. Canakinumab induces remission in a patient with resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatology.* 2012;51:104. doi: 10.1093/rheumatology/kes021
- Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, et al. The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1347-8. doi: 10.1136/ard.2010.146878

35. Brizi MG, Galeazzi M, Lucherini OM, et al. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canakinumab. *Ann Int Med.* 2012;156:907-8. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00027
36. Gattorno M, Obici L, Meini L. Efficacy and safety of canakinumab in patients with TNF receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2012;64:749. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2361
37. Lopalco G, Rigant D, Vitale A, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome managed with the couple canakinumab-alendronate. *Clin Rheumatol.* 2015 Apr;34(4):807-9. doi: 10.1007/s10067-014-2556-8. Epub 2014 Mar 11.
38. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inherited Metab Dis.* 2006;29:763. doi: 10.1007/s10545-006-0408-7
39. Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D periodic fever syndrome. *Rheumatol Int.* 2006;27:97-100. doi: 10.1007/s00296-006-0164-x
40. Lequerre T, Vittecoq O, Pouplin S, et al. Mevalonate kinase deficiency syndrome with structural damage responsive to anakinra. *Rheumatology.* 2007;46:1860-2. doi: 10.1093/rheumatology/kem258
41. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology.* 2012;51:1855-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes097
42. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JPH, et al. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2155-8. doi: 10.1136/ard.2011.149922
43. Bodar EJ, van der Hilst JCH, Drenth JPH, et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med.* 2005;63:260-4.
44. Gomez AR, Couce ML, Garcia-Villoria J, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics.* 2012;129:e535-9. doi: 10.1542/peds.2010-2192
45. Shendi HM, Walsh D, Edgar JDM. Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int.* 2012;32:249-51. doi: 10.1007/s00296-009-1322-8
46. Teoh SRB, Sharma S, Hogan A, et al. Tailoring biological treatment: anakinra treatment of posterior uveitis associated with the CINCA syndrome. *Brit J Ophthalmol.* 2007;91:263-4. doi: 10.1136/bjo.2006.0101477
47. Hedrich CM, Bruck N, Paul D, et al. Mutation negative familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) in an 8-year-old boy: clinical course and functional studies. *Rheumatol Int.* 2012;32:2629-36. doi: 10.1007/s00296-011-2019-3
48. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *New Eng J Med.* 2006;355:581-92. doi: 10.1056/NEJMoa055137
49. Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1 β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3138-48. doi: 10.1002/art.22842
50. Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62:258-67. doi: 10.1002/art.25057
51. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatrics.* 2010;157:310-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.040
52. Miyamae T, Inaba Y, Ishimura G, et al. Effect of anakinra on arthropathy in CINCA/NOMID syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010 Mar 16;8:9. doi: 10.1186/1546-0096-8-9
53. Lovell DL, Bowyer L, Solinger AM. Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1283-6. doi: 10.1002/art.20953
54. Aubert P, Suarez-Farinas M, Mitsui H, et al. Homeostatic tissue responses in skin biopsies from NOMID patients with constitutive overproduction of IL-1 β . *PLoS One.* 2012;7(11):e49408. doi: 10.1371/journal.pone.0049408. Epub 2012 Nov 30.
55. Balow JE Jr, Ryan JG, Chae JJ, et al. Microarray-based gene expression profiling in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes defines a disease-related signature and IL-1-responsive transcripts. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1064-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202082
56. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2375-86. doi: 10.1002/art.34409
57. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:2583-4. doi: 10.1056/NEJM200306193482523
58. Rynne M, Maclean C, Bybee A, et al. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:533-4. doi: 10.1136/ard.2005.038091
59. Stew BT, Fishpoo SJC, Owens D, Quine S. Muckle-Wells syndrome: a treatable cause of congenital sensorineural hearing loss. *B-ENT.* 2013;9:161-3.
60. Sabroe RA, Stokes CA, Parker LC, et al. Muckle-Wells syndrome without mutation in exon 3 of the NLRP3 gene, identified by evidence of excessive monocyte production of functional interleukin 1 β and rapid response to anakinra. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:874-7. doi: 10.1111/ced.12186
61. Enriquez R, Sirvent AE, Padilla S, et al. Nephrotic syndrome and AA amyloidosis revealing adult-onset cryopyrin-associated periodic syndrome. *Renal Failure.* 2013;35:738-41. doi: 10.3109/0886022X.2013.790300
62. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011;63:840-9. doi: 10.1002/art.30149
63. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical Features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004;50:607-12. doi: 10.1002/art.20033
64. Metyas SK, Hoffman HM. Anakinra prevents symptoms of familial cold autoinflammatory syndrome and Raynaud's disease. *J Rheumatol.* 2006;33:2085-7.
65. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet.* 2004;364:1779-85. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17401-1
66. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R64. doi: 10.1186/ar4237
67. Kuemmerle-Deschner JB, Lohse P, Koet I, et al. NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome-description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R196. doi: 10.1186/ar3526
68. Sibley CH, Chioato A, Felix S, et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1714-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204877
69. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R33. doi: 10.1186/ar4184
70. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, et al. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheum.* 2013;31:302-9.

71. Mueller SM, Itin P, Haeuserman P. Muckle-wells syndrome effectively treated with canakinumab: is the recommended dosing schedule mandatory. *Dermatology*. 2011;223:113-8. doi: 10.1159/000331580
72. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *New Eng J Med*. 2009;360:2416-25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787
73. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R202. doi: 10.1186/ar3535
74. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther*. 2011;13: R34. doi: 10.1186/ar3266
75. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2095-102. doi: 10.1136/ard.2011.152728
76. Scarpioni R, Rigante D, Cantarini L, et al. Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle-Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody canakinumab. *Clin Rheumatol*. 2014;34:1311-6. doi: 10.1007/s10067-013-2481-2
77. Pazayr N, Feily A, Yaghoobi R. An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharm*. 2012;7:271-5. doi: 10.2174/157488412803305821
78. Braun-Falco M, Kovnerysty O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) – a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Amer Acad Derm*. 2012;66:409-15. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.025
79. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, et al. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Bri J Dermatol*. 2009;161:1199-201. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09404.x
80. Dierselhuys MP, Frenkel J, Wulffra NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology*. 2005;44:406-8. doi: 10.1093/rheumatology/keh479
81. Schellevis MA, Stoffels M, Hoppenreijns EPAH, et al. Variable expression and treatment of PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1168-70. doi: 10.1136/ard.2009.126185
82. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2003;100:13501-6. doi: 10.1073/pnas.2135380100
83. Geusau A, Mothes-Luksch N, Nahavandi H, et al. Identification of a homozygous PSTPIP1 mutation in a patient with a PAPA-like syndrome responding to canakinumab treatment. *JAMA Dermatology*. 2013;14:209-15. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.717
84. Kono H, Chen CJ, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest*. 2010;120:1939-49. doi: 10.1172/JCI40124
85. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41. doi: 10.1038/nature04516
86. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:13-23. doi: 10.1038/nrheum.2012/143
87. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908
88. Wechalekar MD, Vinik O, Moi JUY. The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. *J Rheumatol*. 2014;92 (Suppl):15-25. doi: 10.3899/jrheum.140458
89. Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov E. Canakinumab in patients with chronic tophaceous gout, resistant to current treatment options. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):541. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3451
90. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51:428-31 [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1 β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1255
91. Bardin T. Canakinumab for the patient with difficult-to-treat gouty arthritis: review of the clinical evidence. *Joint Bone Spain*. 2015;82:eS9-19. doi: 10.1016/S1297-319X(15)30003-8
92. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011;124:155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012
93. Neogi T. Gout. *N Engl J Med*. 2011;64:443-52. doi: 10.1056/NEJMcip1001124
94. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377:2138-49. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4
95. Negrovic PA. Is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum*. 2014;66:1405-13. doi: 10.1002/art.38615
96. Maria ATJ, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (ASD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmune Rev*. 2014;13:1149-59. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032
97. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005;201:1479-86. doi: 10.1084/jem.20050473
98. Choi JH, Suh CH, Lee YM, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30:2422-7.
99. Kotter I, Wacker A, Koch S, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:189-97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.002
100. Никишина ИП, Каледя МИ. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53:84-93 [Nikishina IP, Kaleda MI. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53:84-93 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-84-93
101. Tarp S, Amariljo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology*. 2015. doi: 10.1093/rheumatology/kev382. [Epub ahead of print].
102. Kalliolias GD, Liossis SN. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17:349-59. doi: 10.1517/13543784.17.3.349

103. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:302-8. doi: 10.1136/ard.2007.076034
104. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:23-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e318205092d
105. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R91. doi: 10.1186/ar3366
106. Lo Gullo ACA, Pipitone N, Macchioni P, et al. Canakinumab in a case of Adult onset Still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine*. 2014;81:376-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
107. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1794-803. doi: 10.1002/art.21061
108. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:822-6. doi: 10.1002/acr.21901
109. Kahn P, Cron RQ. Higher-dose anakinra is effective in a case of medically refractory macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*. 2013;40:743-4. doi: 10.3899/jrheum.121098
110. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:842-3. doi: 10.1136/ard.2006.066381
111. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:201-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
112. Lahiri M, Teng GG. A case of refractory adult-onset Still's disease treated with anakinra. *Int J Rheum Dis*. 2010;13:e36-41. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01474.x
113. Loh NK, Lucas M, Fernandez S, Prentice D. Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra. *Intern Med J*. 2012;42:1358-62. doi: 10.1111/imj.12002
114. Naumann L, Feist E, Natusch A, et al. IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:466-7. doi: 10.1136/ard.2009.108068
115. Petryna O, Cush J, Efthimiou P. IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:2056-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201409
116. Nordstrom D, Knight A, Luukkainen R, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*. 2012;39:2008-11. doi: 10.3899/jrheum.111549
117. Hong D, Yang Z, Han S, et al. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Design Dev Ther*. 2014;8:2345-57.
118. De Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:137-48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.001
119. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:37-44. doi: 10.1097/00005792-200101000-00004
120. De Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clin Translat Allerg*. 2014;4:41. doi: 10.1186/2045-7022-4-41
121. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68:562-8. doi: 10.1111/all.12129
122. Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M, et al. Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1304-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep222
123. De Koning HD, Schalkwijk J, Stoffels M. The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:187. doi: 10.1186/s13075-015-0696-0
124. Krause K, Weller K, Stefaniak R, et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy*. 2012;67:943-50. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02843.x
125. De Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1634-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202192
126. Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2010;29:567-71. doi: 10.1007/s10067-010-1375-9
127. Schuster C, Kranke B, Aberer E, et al. Schnitzler syndrome: response to anakinra in two cases and a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2009;48:1190-4. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04151.x
128. Ryan JG, de Koning HD, Beck LA, et al. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:260-2. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.021
129. De Koning HD, Bodar EJ, Simon A, et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:542-4. doi: 10.1136/ard.2005.045245
130. Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernandez-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2226-7. doi: 10.1002/art.21101
131. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, et al. New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11:687-98. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.026
132. Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF- α and IL-1 in active Behcet's disease. *J Rheumatol*. 1990;17:1428-9.
133. Pay S, Erdem H, Pekel A, et al. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behcet's disease. Does interleukin-1 β play a major role in Behcet's synovitis? *Rheumatol Int*. 2006;26:608-13. doi: 10.1007/s00296-005-0040-0
134. Castrichini M, Lazzerini PE, Gamberucci A, et al. The purinergic P2 $\times$ 7 receptor is expressed on monocytes in Behcet's disease and is modulated by TNF- α . *Eur J Immunol*. 2014;44:227-38. doi: 10.1002/eji.201343353
135. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1293-301. doi: 10.1007/s10067-013-2443-8. Epub 2013 Dec 5.
136. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Efficacy of anakinra in refractory Behcet's disease sacroiliitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;324 (Suppl 8):S171.
137. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2010;29:209-10. doi: 10.1007/s10067-009-1279-8
138. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, et al. Resistant Behcet disease responsive to anakinra. *Ann Int Med*. 2008;149:284-6. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00018
139. Emmi G, Silvestri E, Cameli AM, et al. Anakinra for resistant Behcet uveitis: why not? *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(Suppl 77):S152-3.
140. Cantarini L, Lopalco G, Caso F, et al. Effectiveness and tuberculosis-related safety profile of interleukin-1 blocking agents in the management of Behcet's disease. *Autoimm Rev*. 2015;14:1-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.008

141. Vitale A, Rigante D, Caso F, et al. Inhibition of interleukin-1 by canakinumab as a successful mono-drug strategy for the treatment of refractory Behcet's disease: a case series. *Dermatology*. 2014;228:211-4. doi: 10.1159/000358125
142. Cantarini L, Vitale A, Borri M, et al. Successful use of canakinumab in a patient with resistant Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(Suppl 72):S115.
143. Güllü A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:563-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-155143
144. Mansouri B, Richards L, Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1 β inhibitor gevokizumab. *Br J Dermatol*. 2015;173:239-41. doi: 10.1111/bjd.13614
145. Wendling D, Prati C, Aubin F. Anakinra treatment of SAPHO syndrome: short-term results of an open study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1098-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200743
146. Rech J, Manger B, Lang B, et al. Adult-onset Still's disease and chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a hitherto undescribed manifestation of autoinflammation. *Rheumatol Int*. 2012;32:1827-9. doi: 10.1007/s00296-011-2020-x
147. Wu Y, Li H, Jiang Z, Lai Y. The interleukin-1 family: a key regulator in the pathogenesis of psoriasis. *Austin J Clin Immunol*. 2014;5:1023.
148. Ariza M-E, Williams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol*. 2013;146:131-9. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.004
149. Anderson KS, Petersson S, Wong J, et al. Elevation of serum epidermal growth factor and interleukin 1 receptor antagonist in active psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2010;163:1085-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09990.x
150. Balato A, Schiattarella M, Lembo S, et al. Interleukin-1 family members are enhanced in psoriasis and suppressed by vitamin D and retinoic acid. *Arch Dermatol Res*. 2013;305:255-62. doi: 10.1007/s00403-013-1327-8
151. Johnston A, Xing X, Guzman AM, et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. *J Immunol*. 2011;186:2613-22. doi: 10.4049/jimmunol.1003162
152. Tamilselvi E, Haripriya D, Hemamalini M, et al. Association of disease severity with IL-1 levels in methotrexate-treated psoriasis patients. *Scand J Immunol*. 2013;78:545-53. doi: 10.1111/sji.12117
153. Dungan LS, Mills KH. Caspase-1-processed IL-1 family cytokines play a vital role in driving innate IL-17. *Cytokine*. 2011;56:126-32. doi: 10.1016/j.cyto.2011.07.007
154. Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from $\gamma\delta$ T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*. 2009;31:331-41. doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.001
155. Groves RW, Mizutani H, Kieffer JD, Kupper TS. Inflammatory skin disease in transgenic mice that express high levels of interleukin 1 α in basal epidermis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:11874-8. doi: 10.1073/pnas.92.25.11874
156. Groves RW, Rauschmayr T, Nakamura K, et al. Inflammatory and hyperproliferative skin disease in mice that express elevated levels of the IL-1 receptor (type I) on epidermal keratinocytes. Evidence that IL-1-inducible secondary cytokines produced by keratinocytes in vivo can cause skin disease. *J Clin Invest*. 1996;98:336-44. doi: 10.1172/JCI118797
157. Shepherd J, Little MC, Nicklin MJ. Psoriasis-like cutaneous inflammation in mice lacking interleukin-1 receptor antagonist. *J Invest Dermatol*. 2004;122:665-9. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22305.x
158. Mee JB, Johnson CM, Morar N, et al. The psoriatic transcriptome closely resembles that induced by interleukin-1 in cultured keratinocytes: dominance of innate immune responses in psoriasis. *Am J Pathol*. 2007;171:32-42. doi: 10.2353/ajpath.2007.061067
159. Pontifex EK, Gerlag DM, Gogarty M, et al. Change in CD3 positive T-cell expression in psoriatic arthritis synovium correlates with change in DAS28 and magnetic resonance imaging synovitis scores following initiation of biologic therapy: a single centre, open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R7. doi: 10.1186/ar3228
160. Jung N, Hellmann M, Hoheisel R, et al. An open-label pilot study of the efficacy and safety of anakinra in patients with psoriatic arthritis refractory to or intolerant of methotrexate (MTX). *Clin Rheumatol*. 2011;29:1169-73. doi: 10.1007/s10067-010-1504-5
161. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobbley M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2196-204. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2196::AID-ART15>3.0.CO;2-2
162. Cohen S, Moreland BW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1062-8. doi: 10.1136/ard.2003.016014
163. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:614-24. doi: 10.1002/art.10141
164. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2009;36:1118-25. doi: 10.3899/jrheum.090074
165. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:927-34. doi: 10.1002/art.10870
166. Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology*. 2001;41:972-80. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.972
167. Cunnane G, Madigan A, Murphy E, et al. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:62-9. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.62
168. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31:1103-11.
169. Jiang Y, Genant HK, Watt I, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1001-9. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1001::AID-ANR7>3.0.CO;2-P
170. Horai R, Saijo S, Tanioka H, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med*. 2000;191:313-20. doi: 10.1084/jem.191.2.313
171. Wood DD, Ihrie EJ, Dinarello CA, Cohen PL. Isolation of an interleukin-1-like factor from human joint effusions. *Arthritis Rheum*. 1983;26:975-83. doi: 10.1002/art.1780260806
172. Koch AE, Kunkel SL, Chensue SW, et al. Expression of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist by human rheumatoid synovial tissue macrophages. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;65:23-9. doi: 10.1016/0090-1229(92)90243-H
173. Firestein GS, Berger AE, Tracey DE, et al. IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *J Immunol*. 1992;149:1054-62.

174. Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA, van den Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice: a comparative study using anti-TNF α , anti-IL-1 α/β , and IL-1Ra. *Arthritis Rheum.* 1996;39:797-809. doi: 10.1002/art.1780390513
175. Zwerina J, Hayer S, Tohidat-Akrad M, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum.* 2004;50:277-90. doi: 10.1002/art.11487
176. Choulaki C, Papadaki G, Repa A, et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:257. doi: 10.1186/s13075-0775-2
177. Nam JL, Ramino S, Gaujoux-Viala C, et al. Extended report: Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577
178. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;2:CD007848. doi: 10.1002/14651858.CD007848
179. Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1 β monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:153. doi: 10.1186/1471-2474-12-153
180. Demin I, Hamren B, Luttringer O, et al. Longitudinal model-based meta-analysis in rheumatoid arthritis: an application toward model-based drug development. *Clin Pharm Ther.* 2012;92:352-9. doi: 10.1038/clpt.2012.69
181. Orłowsky EW, Kraus VB. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive. *J Rheumatol.* 2015;42:363-71. doi: 10.3899/jrheum.140382
182. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis RSS Download PDF Get rights and content. *Osteoarthr Cartilage.* 2015;23:22-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002
183. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:35-44. doi: 10.1038/nrrheum.2014.162
184. Kusano K, Miyaura C, Inada M, et al. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption. *Endocrinology.* 1998;139:1338-45. doi: 10.1210/endo.139.3.5818
185. Goldring MB, Birkhead JR, Suenet LF, et al. Interleukin-1 β -modulated gene expression in immortalized human chondrocytes. *J Clin Invest.* 1994;94:2307-16. doi: 10.1172/JCI117595
186. Tyler JA. Articular cartilage cultured with catabolin (pig interleukin 1) synthesizes a decreased number of normal proteoglycan molecules. *Biochem J.* 1985;227:869-78. doi: 10.1042/bj2270869
187. Attur MG, Patel IR, Patel RN, et al. Autocrine production of IL-1 β by human osteoarthritis-affected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, IL-6, prostaglandin E2, and IL-8. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998;110:65-72.
188. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1012-9. doi: 10.1002/art.1780400604
189. Fernandes J, Tardif G, Martel-Pelletier J, et al. In vivo transfer of interleukin-1 receptor antagonist gene in osteoarthritic rabbit knee joints: prevention of osteoarthritis progression. *Am J Pathol.* 1999;154:1159-69. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65368-0
190. Attur M, Wang H-Y, Kraus VB, et al. Radiographic severity of knee osteoarthritis is conditional on interleukin 1 receptor antagonist gene variations. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:856-61. doi: 10.1136/ard.2009.113043
191. Kerkhof HJ, Doherty M, Arden NK, et al. Large-scale meta-analysis of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19:265-71. doi: 10.1016/j.joca.2010.12.003
192. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:344-52. doi: 10.1002/art.24096
193. Cohen SB, Proudman S, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R125. doi: 10.1186/ar3430
194. Heiland GR, Aigner E, Dallos T, et al. Synovial immunopathology in haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1214-9. doi: 10.1136/ard.2009.120204
195. Latourte A, Frazier A, Briere C, et al. Interleukin-1 receptor antagonist in refractory haemochromatosis-related arthritis of the hands. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:783-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202738
196. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
197. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430
198. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473:317-25. doi: 10.1038/nature10146
199. Skeoch S, Bruce IA. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Jul;11(7):390-400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40. Epub 2015 Mar 31.
200. Nurmohamed NT, Heslinga M, Kitis GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:693-704. doi: 10.1038/nrrheum.2015.112
201. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464:1357-61. doi: 10.1038/nature08938
202. Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One.* 2010;5:e11765. doi: 10.1371/journal.pone.0011765
203. Xiao H, Lu M, Lin TY, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility. *Circulation.* 2013;128:632-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002714
204. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation.* 2013;128:1910-3. doi: 10.1161/CIRCULATION.113.003199
205. Roubille F, Busseuil D, Shi Y. The interleukin-1 β modulator gevokizumab reduces neointimal proliferation and improves reendothelialization in a rat carotid denudation model. *Atherosclerosis.* 2014;236:277-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.012
206. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162:597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012
207. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2012;126:2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
208. The Interleukin 1 genetics Consortium. Cardiometabolic effects of genetic upregulation of the interleukin 1 receptor antagonists: a Mendelian randomization analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:243-53. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00034-0

209. Rader DJ. IL-1 and atherosclerosis: a murine twist to an evolving human story. *J Clin Invest*. 2012;122:27-30. doi: 10.1172/JCI61163
210. Frangogiannis N. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries J*. 2015;3:e41. doi: 10.15190/d.2015.33
211. Lugin J, Parapanov R, Rosenblatt-Velin N, et al. Cutting edge: IL-1 α is a crucial danger signal triggering acute myocardial inflammation during myocardial infarction. *J Immunol*. 2015;194:499-503. doi: 10.4049/jimmunol.1401948
212. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol*. 2010;105:1371-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.059
213. Abbate A, van Tassel BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol*. 2013;111:1394-400. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.287
214. Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, et al. Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies). *Am J Cardiol*. 2015;115:288-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.003
215. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, et al. The effect of Interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36:377-4. doi: 10.1093/eurheartj/ehu272
216. Van Tassel BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*. 2014;113:321-27. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047
217. Herder C, Dalmas E, Boni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 pathway in type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:551-63. doi: 10.1016/j.tem.2015.08.001
218. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat Immunol*. 2010;11:897-904. doi: 10.1038/ni.1935
219. Herder C, Carstensen M, Ouwens DM, et al. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:39-50. doi: 10.1111/dom.12155
220. Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes*. 2010;59:1222-7. doi: 10.2337/db09-1199
221. Patti G, Di Sciascio G, D'Ambrosio A, et al. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2002;89:372-6. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02254-8
222. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al; MORGAM Project. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010;121:2388-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413
223. Ligthart S, Sedaghat S, Ikram MA, et al. EN-RAGE: a novel inflammatory marker for incident coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2695-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304306
224. Looker HC, Colombo M, Agakov F, et al; SUMMIT Investigators. Protein biomarkers for the prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:1363-71. doi: 10.1007/s00125-015-3535-6
225. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2013;39:524-31. doi: 10.1016/j.diabet.2013.07.003
226. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356:1517-26. doi: 10.1056/NEJMoa065213
227. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1663-8. doi: 10.2337/dc09-0533
228. Van Asseldonk EJ, Stienstra R, Koenen TB, et al. Treatment with Anakinra improves disposition index but not insulin sensitivity in nondiabetic subjects with the metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2119-26. doi: 10.1210/jc.2010-2992
229. Van Asseldonk EJ, van Poppel PC, Ballak DB, et al. One week treatment with the IL-1 receptor antagonist anakinra leads to a sustained improvement in insulin sensitivity in insulin resistant patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol*. 2015;160:155-62. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.003
230. Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 β antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:2239-46. doi: 10.2337/dc12-1835
231. Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C, et al. Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1654-62. doi: 10.2337/dc11-2219
232. Rissanen A, Howard CP, Botha J, Thuren T; Global Investigators. Effect of anti-IL-1 β antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1088-96. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01637.x
233. Stahel M, Becker M, Graf N, Michels S. Systemic interleukin 1 β inhibition in proliferative diabetic retinopathy: A Prospective Open-Label Study Using Canakinumab. *Retina*. 2016 Feb;36(2):385-91. doi: 10.1097/IAE.0000000000000701
234. Timper K, Seelig E, Tsakiris DA, Donath MY. Safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of a specific anti-IL-1 α therapeutic antibody (MABp1) in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015 Sep-Oct;29(7):955-60. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.05.019. Epub 2015 Jun 3.
235. Herder C, Bongaerts BW, Rathmann W, et al. Association of sub-clinical inflammation with polyneuropathy in the older population: KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013;36:3663-70. doi: 10.2337/dc13-0382
236. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: newer therapeutic options. *World J Diabetes*. 2014 Oct 15;5(5):697-710. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.697
237. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011;378:1015-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60988-4
238. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? *Mediators Inflamm*. 2013;2013:413735. doi: 10.1155/2013/413735. Epub 2013 Jul 15
239. Birrell MA, Elton S. The role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of airway disease. *Pharmacol Ther*. 2011;130:364-70. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.007
240. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, Metara MG. Canakinumab for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:15-27. doi: 10.1016/j.pupt.2015.01.005
241. Church LD, McDermott MF. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr Opin Mol Ther*. 2009;11:81-9.
242. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100:2124-6. doi: 10.1161/01.CIR.100.21.2124

243. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2009;95:1502-7. doi: 10.1136/hrt.2009.168971
244. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008;117:2662-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877
245. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:619-28. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193
246. Abbate A, Canada JM, van Tassel BW, et al. Interleukin-1 blockade in rheumatoid arthritis and heart failure: A missed opportunity? *Int J Cardiol*. 2014;171:e125-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.07
247. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev*. 2008;13:245-69. doi: 10.1007/s10741-007-9067-5
248. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. Modest increase in peak VO2 is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail*. 2012;5:579-85. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965186
249. Mann DL. Targeted anticytokine therapy and the failing heart. *Am J Cardiol*. 2005;95:9C-16C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.007
250. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51:302-12 [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51:302-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1506
251. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P. Monocytes from patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes mellitus display an increased production of interleukin (IL)-1 β via the nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family pyrin 3(NLRP3)-inflammasome activation: a possible implication for therapeutic decision in these patients. *Clin Exp Immunol*. 2015;182:35-44. doi: 10.1111/cei.12667
252. Ruscitti P, Cipriani P, Cantarini L, et al. Efficacy of inhibition of IL-1 in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes mellitus: a two case report and review of literature. *J Med Case Rep*. 2015 Jun 2;9:123. doi: 10.1186/s13256-015-0603-y
253. Crisan TO, Cleophas MCP, Oosting M, et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb 3. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206564. [Epub ahead of print].
254. Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:735-49. doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.002
255. Xiao J, Fu C, Zhang X, et al. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol*. 2015;66:310-8. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.250
256. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Serum uric acid is independently associated with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *J Hum Hypertens*. 2008;22:177-82. doi: 10.1038/sj.jhh.1002298
257. Daoussis D, Panoulas V, Toms T, et al. Uric acid is a strong independent predictor of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R116. doi: 10.1186/ar2775
258. Panoulas V, Milionis HJ, Douglas KM, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1466-70. doi: 10.1093/rheumatology/kem159
259. Daoussis D, Kitas GD. Uric acid and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1354-5. doi: 10.1093/rheumatology/keq388
260. Petsch C, Araujo E, Englbrecht M, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec 2. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014. [Epub ahead of print].
261. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:2088-93. doi: 10.1073/pnas.1012743108
262. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, et al. Brisighella Heart Study. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2014;32:57-64. doi: 10.1097/HJH.0b013e328365b916
263. Athyros VG, Mikhailidis DP. Uric acid, chronic kidney disease and type 2 diabetes: A cluster of vascular risk factors. *J Diabet Compl*. 2014;28:122-3. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.11.012
264. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14:164. doi: 10.1186/1471-2369-14-164
265. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, et al. Uric acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3:208-20. doi: 10.1159/000355405
266. De Bosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nat Commun*. 2014;5:4642. doi: 10.1038/ncomms5642
267. Breshihan B. The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Apr;30(5 Suppl 2):17-20. doi: 10.1053/sarh.2001.23701
268. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):523-34. doi: 10.1093/rheumatology/kev374. Epub 2015 Oct 21.
269. Dinarello CA, Simon A, Meer van der JWS. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:633-52. doi: 10.1038/nrd3800
270. Blech M, Peter D, Fischer P, et al. One target-two different binding model: structural insight into gevokizumab and canakinumab interactions to interleukin-1 β . *J Mol Biol*. 2013;425:94-111. doi: 10.1016/j.jmb.2012.09.021
271. Coleman KM, Gudjonsson JE, Stecher M. Open-label trial of MABp1, a true human monoclonal antibody targeting interleukin 1 β , for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015;151:555-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5391
272. Shao B-Z, Xu Z-Q, Han B-Z, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*. 2015;6: article 262. doi: 10.3389/fpharm.2015.00262
273. Frenzel E, Wrenger S, Immenschuh S, et al. Acute-phase protein α 1-antitrypsin – a novel regulator of angiopoietin-like protein 4 transcription and secretion. *J Immunol*. 2014;192:5354-62. doi: 10.4049/jimmunol.1400378
274. Joosten LA, Crisan TO, Azam T, et al. α -1-anti-trypsin-Fc fusion protein ameliorates gouty arthritis by reducing release and extracellular processing of IL-1 β and by the induction of endogenous IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul 14. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206966. [Epub ahead of print].
275. Edwards NL, So A. Emerging therapies for gout. *Rheum Dis Clin N Amer*. 2014;40:375-87. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.013
276. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktarond M, Bodar E, et al. Crystals of monosodium urate monohydrate enhance lipopolysaccharide-induced release of interleukin 1 β by mononuclear cells through a caspase 1-mediated process. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:273-8. doi: 10.1136/ard.2007.082222

Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита (обзор литературы)

Волков М.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: Михаил Юрьевич Волков; volkov.mikhail.yu@gmail.com

Contact: Mikhail Volkov; volkov.mikhail.yu@gmail.com

Поступила 14.01.16

Несмотря на большие достижения в изучении патогенеза ревматоидного артрита (РА), позволившие создать принципиально новый класс фундаментально обоснованных терапевтических агентов, многие иммунологические аспекты остаются не до конца изученными. Одним из важных вопросов патогенеза не только РА, но и всех ревматических заболеваний является роль механизмов врожденного иммунитета в развитии аутоиммунного воспаления. Открытие паттерн-распознающих рецепторов (ПРР) позволило фундаментальной иммунологии сделать большой шаг вперед в понимании того, каким образом реализуются данные механизмы. Изучение мембранных и эндосомальных Toll-подобных рецепторов (ТПР) — наиболее обширной и хорошо изученной группы ПРР — является перспективным направлением современной ревматологии. Важно отметить, что стимулировать ТПР способны некоторые молекулярные агенты, присутствие которых в ткани ассоциировано с ее повреждением. Они получили название молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (МПАП). В статье представлен обзор литературы, посвященный механизмам реализации ТПР-опосредованных сигнальных путей, различным аспектам роли отдельных ТПР и МПАП в индукции и поддержании аутоиммунного воспаления при РА, а также перспективам таргетной терапии, направленной на ингибирование некоторых ТПР и МПАП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; врожденный иммунитет; паттерн-распознающие рецепторы; Toll-подобные рецепторы; молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением; аутоиммунное воспаление. **Для ссылки:** Волков М.Ю. Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):78-85.

ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS AND THEIR ENDOGENOUS LIGANDS IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A REVIEW OF LITERATURE Volkov M.Yu.

Despite great advances in the study of the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), which could design a radically new class of fundamentally sound therapeutic agents, many immunological aspects remain fully unstudied. The role of innate immunity mechanisms in the development of autoimmune inflammation is one of the important issues in the pathogenesis of not only RA, but also all rheumatic diseases. The discovery of pattern recognition receptors (PRRs) has allowed fundamental immunology to make a great stride toward understanding how these mechanisms are implemented. The study of membranous and endosomal Toll-like receptors (TLRs), the most extensive and well-studied group of PRRs, is a promising area of modern rheumatology. It is significant to note that some molecular agents, the presence of which in tissue is associated with its damage, are able to stimulate TLRs. They have received the name damage-associated molecular patterns (DAMPs). The paper provides a review of the literature on the mechanisms of TLR-mediated signaling pathways, on different aspects of a role of individual TLRs and DAMPs in the induction and maintenance of autoimmune inflammation in RA, and on prospects for targeted therapy aimed at inhibiting some TLRs and DAMPs. **Keywords:** rheumatoid arthritis; innate immunity; pattern recognition receptors; Toll-like receptors; damage-associated molecular patterns; autoimmune inflammation.

For reference: Volkov M.Yu. Role of Toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):78-85 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-78-85>

Открытие Toll-подобных рецепторов и их роль в организме

Открытие механизмов реализации врожденного иммунитета является важнейшим достижением последних десятилетий в иммунологии. Одним из его ключевых компонентов считаются так называемые паттерн-распознающие рецепторы (ПРР), именно их функция обуславливает избирательность и сложность реакций иммунной системы на первый контакт с патологическими агентами. Наиболее многочисленной и хорошо изученной группой ПРР являются Toll-подобные рецепторы (ТПР), расположенные как на мембране клетки, так и на внутренней поверхности эндосом. Патологические агенты, активирующие ПРР, можно разделить на две основные

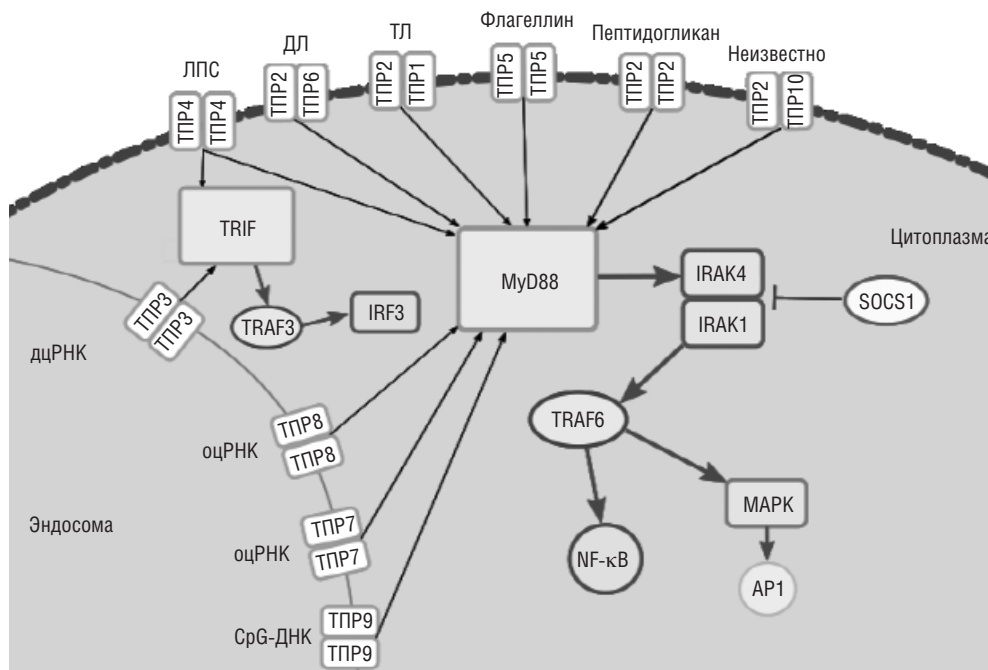
группы: агенты, связанные с различными видами инфекций, или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП), и агенты, связанные с патологической гибелью клеток и разрушением межклеточного матрикса, или молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (МПАП). Получены данные относительно участия активации ТПР МПАП в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита (РА).

ТПР получили свое название из-за близкого родства с генами *Toll*, имеющимися у *Drosophila melanogaster* [1]. Открытие в 1991 г. влияния генов *Toll* на устойчивость дрозофил к грибковой инфекции удостоилось Нобелевской премии 2011 г. В последние

годы широкое распространение получили изучение участия ТПР в реакциях врожденного иммунитета как животных, так и человека. На данный момент у млекопитающих открыто 14 ТПР, у человека — 10. У всех ТПР схожая структура, однако различные ТПР имеют свои специфические лиганды, разные пути активации и локализацию в клетке. ТПР экспрессируются на клетках различного типа (фибробласты, эпителиальные, эндотелиальные клетки и клетки миелоидного кровяного роста). Сами рецепторы имеют комплексное строение и состоят из трех участков: в проксимальной зоне, расположенной наиболее близко к наружной поверхности клетки или внутренней поверхности эндосомы, находится N-концевая область аминокислотной последовательности, с которой и связывается лиганд; также у рецептора есть переходный участок, отвечающий за фиксацию рецептора к белкам клеточной мембраны или эндоплазматического ретикулума, и дистальный участок, который контактирует с цитоплазмой клетки и представляет собой домен TIR (Toll/IL1-рецептор; Toll/ИЛ1-рецептор), названный так из-за структурного сходства ТПР и рецепторов цитокинов семейства интерлейкина 1 (ИЛ1). Функция последнего заключается в осуществлении взаимодействия между ТПР и сигнальными молекулами нисходящих путей [2]. ТПР1, 2, 4, 5, 6, 10 расположены на поверхности клеток, а ТПР3, 7, 8, 9 являются внутриклеточными и локализуются на эндосомах (см. рисунок).

ТПР функционируют в виде димеров, т. е. в комплексе с другим ТПР: ТПР2 образует как гомодимеры, так и гетеродимеры с ТПР1, ТПР6 или ТПР10, в то время как ТПР3, 4, 5, 7, 8, 9 образуют гомодимеры. Первым звеном ТПР-опосредованных сигнальных путей являются адапторные белки, к которым относятся: MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88; ген основного ответа миелоидной дифференцировки 88) и TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta; содержащий TIR-участок адаптор, индуцирующий бета-интерферон). ТПР3 — единственный рецептор данного семейства, использующий исключительно TRIF, в то время как активация остальных ТПР связана с MyD88. Исключением является ТПР4, активирующий оба механизма: сначала MyD88 на мембране клетки и впоследствии TRIF, локализованный на эндосоме [2, 3]. Благодаря взаимодействию данных адапторных белков с TIR-доменом становится возможным следующий шаг на пути передачи сигнала.

Вторым звеном активации сигнального пути ТПР является активация IRAK (interleukin-1 receptor associated kinase; ассоциированной с рецептором ИЛ1 киназы). За передачу сигнала отвечают IRAK1 и IRAK4. На третьем этапе активированную киназу связывает TRAF (tumour necrosis factor receptor associated factor; фактор, ассоциированный с рецептором ФНО), а точнее его домен TRAF6. В дальнейшем происходит активация, с одной стороны, NF-κB, с другой – MAPK (митоген-активируемой проте-



Сигнальные пути ТПР (см. пояснения в тексте). ЛПС – липополисахарид; ДЛ – диацетилированные пептиды; ТЛ – триацетилированные пептиды; дцРНК – двухцепочечная РНК; оцРНК – одноцепочечная РНК; CpG-ДНК – неметилированные участки ДНК, содержащие цитозин-гуанин; MyD88 – Myeloid differentiation primary response gene 88 (ген основного ответа миелоидной дифференцировки 88); TRIF – TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta (содержащий TIR-участок адаптор, индуцирующий бета-интерферон – β-ИФН); IRAK1 – interleukin-1 receptor associated kinase 1 (ассоциированная с рецептором ИЛ1 киназа 1); TRAF – tumour necrosis factor receptor associated factor (фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли – ФНО); IRF3 – interferon regulatory factor 3 (регуляторный фактор ИФН3); SOCS1 – suppressor of cytokine signaling proteins 1 (супрессор цитокиновых сигнальных белков 1); NF-κB – ядерный фактор κB; MAPK – mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа); AP-1 – activating protein 1 (активирующий белок 1)

инкиназы) и AP1 (activating protein 1; активирующий белок 1), а также регуляторных факторов интерферонового ответа IRF1, IRF5, IRF7. Механизм TRIF-опосредованного сигнального пути связан преимущественно с активацией IRF3 посредством TRAF3. В клетке находится система, осуществляющая контроль сигнальных путей ТПР, и ключевую роль в ней играют SOCS (suppressors of cytokine signaling proteins; супрессоры цитокиновых сигнальных белков). В частности, известно, что SOCS1, наиболее хорошо изученный представитель данного семейства, посредством блокирования IRAK1 и IRAK4 ингибирует пути активации ТПР2 и 4 [5].

Как было сказано выше, ТПР активируются двумя типами агентов: ПАМП и МПАП. Именно взаимодействие с МПАП лежит в основе механизмов их участия в развитии аутоиммунного воспаления. Активация ТПР с помощью ПАМП хорошо изучена и представляет собой фундаментальный компонент врожденного иммунитета. Известно, что ТПР1, 2, 6 и 10 участвуют в распознавании таких компонентов бактериальной клеточной стенки, как пептидогликаны и липопептиды. ТПР4 распознает липополисахариды, специфичные для грамотрицательных бактерий, а ТПР5 активируется флагелином. Эндосомальные ТПР (ТПР3, 7, 8, 9) отвечают за распознавание нуклеиновых кислот вирусов, бактерий и собственных клеток организма. Двухцепочечная РНК активирует ТПР3, одноцепочечная — ТПР7 и ТПР8. Активация ТПР9 происходит при взаимодействии с неизменными участками CpG, встречающихся преимущественно в ДНК бактерий и вирусов (в ДНК позвоночных участки CpG почти всегда метилированы) [3].

Активация посредством МПАП осуществляется преимущественно в результате некроза клеток и последующего высвобождения внутриклеточных молекул, в норме не покидающих пространства клетки. К таким молекулам, способным активировать ТПР, относятся: белки из группы HMGB, белки S100, цитоплазматические белки теплового шока (БТШ) и др. МПАП также включают в себя белки экстрацеллюлярного матрикса, такие как гиалуроновая кислота, фибриноген, тенасцин-С, версикан, бигликан, фибронектин экстра домен (EDA). Повреждение ткани стимулирует повышение содержания данных молекул, а также непосредственно вызывает образование таких низкомолекулярных внеклеточных МПАП, как гепарина сульфат. ТПР обладают определенной специфичностью во взаимодействии с МПАП: рецепторы, расположенные на поверхности клеток, активируются протеинами, гликопротеинами и жирными кислотами, в то время как эндосомальные ТПР активируются нуклеиновыми кислотами. Взаимодействие ТПР с МПАП является ключевым механизмом инициации воспаления в ходе повреждения ткани в отсутствие инфекции. Считается, что оно также может играть определенную роль в механизмах развития опухолей, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Взаимодействие ТПР с ПАМП также является перспективным направлением для дальнейших исследований. Накоплено большое количество данных, касающихся роли кишечной микрофлоры в регуляции иммунного ответа. Считается, что нарушение качественного состава микробиоты оказывает существенное влияние на течение аутоиммунного воспаления, а активация ТПР посредством ПАМП, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, имеет фундаментальное значение в реализации данных механизмов [7].

Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе ревматоидного артрита

Опубликован ряд статей, посвященных изучению роли ТПР в патогенезе РА, в том числе на культуре клеток, в эксперименте на животных, в популяционных генетических исследованиях.

Генетические исследования, направленные на изучение связи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов ТПР с предрасположенностью к РА, показали, что существуют региональные различия. Так, для варианта TT в аллели rs187084 гена *ТПР9* была показана достоверная связь с повышенным риском РА в турецкой популяции, однако в исследованиях голландской и французской выборок такой связи выявить не удалось [8–10]. В когортном исследовании европейской популяции ОНП в локусе rs5741883 гена *ТПР8* имел связь с наличием ревматоидного фактора в сыворотке [11]. В когортном обсервационном исследовании 1188 пациентов с РА не было получено данных, свидетельствующих о связи однонуклеотидных полиморфизмов ТПР4 rs11536878 и rs4986790 с характером течения заболевания [12].

Интересные данные получены в ходе исследования различных звеньев сигнальных путей, активируемых в результате связывания ТПР с лигандами. Адапторный белок MyD88, необходимый для большинства ТПР, играет важную роль в синтезе матриксных металлопротеиназ (ММП), ответственных за деструкцию тканей [13].

Все эндосомальные ТПР (ТПР3, 7, 8, 9) у пациентов с РА экспрессируются не только в периферической крови, но и в синовиальной ткани [14–16]. Экспрессия ТПР2, 3, 5, 6, 7 и 9 была достоверно выше у пациентов с РА, чем в группах контроля и у пациентов с остеоартрозом [17–19]. Активация ТПР2 в синовиальных фибробластах у больных РА приводила к увеличению продукции большого количества провоспалительных цитокинов, включая ИЛ1β и ФНОα [20, 21]. В исследованиях на культурах клеток была показана связь между активацией ТПР2 и повышенным синтезом ММП, обладающих выраженной катаболической активностью, а также белка RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа-В), активирующего остеокластогенез [22, 23]. Отмечена статистически значимая связь экспрессии ТПР2 и 4 с синтезом ИЛ12 и ИЛ18 в синовиальной ткани пациентов с РА [19]. При исследовании культуры синовиальных фибробластов, полученных от больных РА, наблюдалось стимулирующее влияние активации ТПР2, 3, 4 на экспрессию провоспалительных цитокинов, ММП и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), а также повышение Th1 и Th17-зависимого иммунного ответа [24]. В дендритных клетках стимуляция ТПР3, 7 и 8 приводит к активации синтеза ИЛ12, а ТПР2 и 4 — к активации синтеза ФНОα и ИЛ6 [25]. Интересно, что в присутствии ИЛ6 повышается ТПР-зависимая экспрессия ИЛ1β и ИЛ8 в мононуклеарах периферической крови для всех ТПР, кроме ТПР4 [26]. Было показано, что гибель клеток, содержащихся в синовиальной жидкости, приводит к высвобождению мРНК, способной стимулировать ТПР3 [14]. ТПР3, в частности, способен активировать остеокластогенез посредством повышения экспрессии RANKL в фибробластоподобных синовиоцитах [27].

Активация сигнальных путей ТПР может быть обусловлена и взаимодействием с ПАМП кишечной микробиоты. Считается, что в нормальных условиях бактерии не

проникают через эпителиальный барьер, однако в ткани собственной пластинки слизистой оболочки существует популяция клеток, способных формировать трансэпителиальные отростки, проникающие в просвет кишки. Через эти отростки происходит взаимодействие данных клеток с микроорганизмами в просвете кишки и активация ТПР. Для формирования данных отростков необходим хемокиновый рецептор CX3CR1. CX3CR1-продуцирующие клетки могут быть отнесены либо к дендритным клеткам, либо к макрофагам [7]. При стимуляции классической популяции дендритных клеток CD11b+CD103+, не имеющих трансэпителиальных отростков и также присутствующих в кишечной собственной пластинке, бактериальным флагеллином (лигандом ТПР5) был получен высокий уровень экспрессии ИЛ23 [28]. При стимуляции ТПР4 другой популяции дендритных клеток (CD103-CD11b+), экспрессирующих С-С-рецептор хемокина 2 (CCR2), наблюдалось повышение продукции ИЛ12 и ИЛ23p40 [7]. Однако помимо вышеперечисленных клеток ТПР в стенке кишки могут экспрессировать также и эпителиоциты. Считается, что в данном случае ТПР могут играть роль в поддержании эпителиального барьера; в частности, активация ТПР2 на поверхности эпителиальных клеток способствует формированию плотных контактов между эпителиоцитами, а активация ТПР4 приводила к увеличению проницаемости кишечной стенки за счет повышения уровня активности протеинкиназы С [7].

Другим важным аспектом фундаментального изучения патогенеза РА являются экспериментальные модели артрита, которые условно можно разделить на две группы. В первой артрит индуцируется введением в сустав различных субстанций, таких как коллаген или пристан; во второй группе он развивается вследствие генно-инженерных изменений. Исследования роли ТПР на экспериментальных моделях артрита показали разнообразные и противоречивые результаты. Так, в работе М. Komai-Koma и соавт. [29] у мышей с коллаген-индуцированным артритом, которым вводились антитела к ТПР2 и ТПР4, наблюдались достоверно более низкие уровни ИФН, ИЛ12 и ФНО α по сравнению с мышами, получавшими контрольный IgG. L. Meng и соавт. [30] показали, что у крыс после инъекции пристана наблюдается достоверное повышение экспрессии ТПР3 в спленоцитах; впоследствии животных разделили на две группы: в первой использовали полиинозин-полицитидиловую кислоту, являющуюся лигандом ТПР3, что индуцировало повышение активности заболевания; во второй применяли короткую шпильчатую РНК, снижающую экспрессию ТПР3, что в свою очередь приводило к снижению активности артрита. В ходе изучения моделей пристан- и коллаген-индуцированного артрита у крыс подтверждено повышение экспрессии ТПР3 у обеих моделей, а последующее введение метотрексата снижало как активность заболевания, так и уровень экспрессии ТПР3 [31]. Однако в работе А. Yafilina и соавт. [32] в ходе изучения модели коллаген-индуцированного артрита у крыс наблюдалось снижение активности заболевания после введения полиинозин-полицитидиловой кислоты.

Результаты, полученные в ходе исследования ТПР7, менее противоречивы: многократное введение низких доз лиганда ТПР7 (IV136) приводило к ослаблению рецепторного ответа и улучшало течение заболевания у экспериментальной модели [33]. Различные варианты супрессии ТПР7 у мышей с коллаген-индуцированным артритом так-

же приводили к улучшению течения заболевания [34, 35]. Исследования ТПР8, несмотря на его схожую с ТПР7 способность активироваться одноцепочечной РНК, не демонстрируют схожих результатов, но есть свидетельства его регуляторной роли в активации ТПР7 [36]. Было показано, что ДНК, высвобождающаяся в результате повреждения клеток, может индуцировать ТПР9-зависимую продукцию цитокинов [14]. Исследования ТПР9 у экспериментальных моделей демонстрируют его преимущественно противовоспалительный эффект [37], предположительно связанный с индукцией синтеза ИФН1 при обязательном наличии в клетке РТРN22 (не являющаяся рецептором протеин тирозин фосфатаза 22-го типа) [38, 39]. Судя по некоторым данным, его стимуляция может и повышать активность воспаления при хроническом артрите [40].

Интересные данные были получены в ходе изучения SOCS – агентов, осуществляющих регуляцию функции ТПР. Повышенная экспрессия SOCS1 и SOCS3 была зафиксирована в мононуклеарах периферической крови больных РА по сравнению с контрольной группой. Экспрессия SOCS1 в синовиальной мембране больных РА также была повышена по сравнению с пациентами с остеоартрозом. Уровень SOCS2 был повышен в Т-лимфоцитах. Интересно, что уровни экспрессии молекул SOCS в Т-клетках в синовиальной жидкости были ниже, чем в периферической крови. В макрофагах же, наоборот, уровни экспрессии SOCS в синовиальной жидкости были выше, чем в периферической крови [41]. В другом исследовании повышение уровней экспрессии SOCS1, SOCS2 и SOCS3 у пациентов с РА относительно контрольной группы не достигало порога достоверности. Однако, по данным тех же авторов, в группе пациентов с РА, получающих ингибиторы ФНО α , уровень экспрессии SOCS2 в мононуклеарах периферической крови был ниже, чем в контрольной группе [42].

Важным свидетельством того, что ТПР играют заметную роль в возникновении аутоиммунного воспаления, являются результаты изучения свойств противомалерийных препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин, квинакрин), используемых в терапии РА и системной красной волчанки более 50 лет. Установлено, что эти медикаменты являются антагонистами ТПР3, 7, 8 и особенно ТПР9 [43, 44]. Терапевтический эффект этих лекарственных средств связан с их способностью ингибировать эндосомальное окисление; более новые представители этой группы непосредственно модифицируют нуклеиновые кислоты, предотвращая их связывание с эндосомальными ТПР [44]. Введение хлорохина в культуры синовиоцитов пациентов с РА приводит к подавлению продукции цитокинов. Интересно, что таким же эффектом обладают некоторые антидепрессанты [15]. Препараты золота, в частности, ауранофин, подавляют аутоиммунное воспаление вследствие блокирования TRIF-опосредованного пути, активируемого при участии ТПР3. Однако необходимые для реализации данного эффекта дозы выходят за рамки безопасного диапазона [45].

По мнению R. Thwaites и соавт. [45], кажущиеся противоречивыми данные, получаемые в ходе изучения функций ТПР при РА, следует расценивать как возможное раскрытие фундаментальных биологических свойств ТПР, способных как активировать, так и подавлять воспаление в зависимости от генетических особенностей и микроокружения.

Изучение лигандов Toll-подобных рецепторов

Нельзя обсуждать роль ТПР в патогенезе воспаления, не рассматривая их лиганды, в том числе МПАП. Это эндогенные молекулы, которые высвобождаются при повреждении клетки и, связываясь с различными ПРР, активируют иммунный ответ. Ключевое значение в данном механизме имеют активация пути NF-κB и синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, обуславливающих возникновение и поддержание воспаления.

Ядерный белок HMGB1 (high mobility group box 1), относящийся к семейству хромосомных белков с высокой электрофоретической подвижностью (high mobility group), является важным негистоновым белком, преимущественно расположенным в ядре и участвующем в стабилизации нуклеосом и транскрипции генов. HMGB1 может попадать в межклеточное пространство как вследствие некроза, так и в ходе активной секреции функционирующей клетки [46, 47]. Высвобождение HMGB1 из клетки приводит к активации трех рецепторов: ТПР2, ТПР4 и рецептора RAGE, существующего в двух формах: трансмембранной, способной, подобно ПРР, активировать синтез провоспалительных цитокинов, и растворимой, являющейся рецептором «ловушкой». Уровень HMGB1 повышен в синовиальной ткани больных РА, а ФНОα стимулирует транспорт HMGB1 из ядра в цитоплазму. HMGB1 индуцирует развитие артрита у мышей, данный механизм действует вне зависимости от ФНОα. Также была показана связь HMGB1 с ангиогенезом в пораженных суставах. Важно, что использование нейтрализующих антител к HMGB1 у мышей с коллаген-индуцированным артритом достоверно улучшало течение заболевания и предотвращало деструкцию хряща [48]. Считается, что уровень HMGB1 коррелирует с активностью заболевания, что позволяет рассматривать его в качестве биомаркера, характеризующего течение болезни и ответ на терапию [49].

Семейство белков S100 включает в себя низкомолекулярные кальций-связывающие белки, синтезируемые в клетках миелоидного ростка. Они участвуют в таких процессах, как миграция клеток и регуляция цитоскелета. Белки S100 способны активировать рецептор RAGE, а также ТПР4. S100A8 и S100A9 были обнаружены в синовиальных мембранах больных РА, их уровни в плазме крови коррелировали с активностью болезни в большей степени, чем уровень С-реактивного белка. S100A12 был найден в синовиальной ткани и крови пациентов с РА [50]. Была показана специфичность белков S100 в качестве биомаркера РА и псориазического артрита [51].

Мочевая кислота, продукт метаболизма пуриновых оснований, также может играть роль МПАП. Необратимо поврежденные клетки высвобождают ее в микроокружение, что приводит к активации дендритных клеток [52]. Мочевая кислота может индуцировать асептическое воспаление, для развития которого необходимо наличие ТПР2 и ТПР4 [53]. Однако эти данные можно интерпретировать двояким образом, ведь кристаллы мочевой кислоты способны опосредованно повреждать клеточные мембраны, что, в свою очередь, приводит к высвобождению других МПАП.

Гиалуроновая кислота, в зависимости от структурной формы (низко- или высокомолекулярной), может играть роль МПАП экстраклеточной природы или участвовать в поддержании межклеточного гомеостаза [54]. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота может связываться

с ТПР4, приводя к активации сигнального пути NF-κB и последующей стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов в макрофагах мышей [55]. У мышей с коллаген-индуцированным артритом она активирует ТПР2, что приводит к нарушению функции хондроцитов. Интересно, что блокирование ферментов, участвующих в деградации высокомолекулярной гиалуроновой кислоты до низкомолекулярной, снижает уровень секреции провоспалительных цитокинов синовиальными фибробластами у больных РА, что позволяет рассматривать эти ферменты как потенциальную мишень для таргетной терапии [54].

Тенасцин-С является гликопротеидом, синтез которого в организме в постэмбриональном периоде значительно ограничен. Было показано, что экспрессия тенасцина-С значительно повышена в воспаленных суставах при РА; сам тенасцин-С способен стимулировать ТПР4, приводя к активации синтеза ФНОα, ИЛ6, ИЛ8 в макрофагах и ИЛ6 в синовиальных фибробластах больных РА [56]. Высокий уровень экспрессии тенасцина-С обнаружен в воспаленной синовиальной ткани больных РА. Стимулирование различными индукторами воспаления, в том числе специфическими лигандами ТПР, приводило к повышению экспрессии тенасцина-С в клетках миелоидного ростка. Таким образом, метаболизм тенасцина-С может представлять собой петлю, которая способствует поддержанию воспаления у больных РА [57].

Фибриноген тоже может играть роль МПАП и стимулировать ТПР4, индуцируя секрецию хемокинов макрофагами. Большой интерес представляют сообщения, в которых продемонстрировано взаимодействие цитруллинированного фибриногена с ТПР. Считается, что именно потеря иммунологической толерантности к цитруллинированным белкам может быть ключевым фактором индукции аутоиммунного воспаления при РА. Цитруллинированный фибриноген нередко встречается в составе циркулирующих иммунных комплексов больных РА [58]. Он индуцирует синтез провоспалительных цитокинов в макрофагах [59] и синовиальных фибробластах [60] посредством связывания с ТПР4 [59], а также приводит к возникновению специфической линии Т-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины и потенцирующих течение артрита, что подтверждено на модели коллаген-индуцированного артрита [61].

Другими агентами, активирующими ТПР, являются БТШ. Они представляют собой шапероны, функция которых заключается в компактизации и транспорте ряда белков. Уровень БТШ значительно повышается при воздействии высокой температуры, гипоксии и ацидозе. БТШ высвобождаются из клетки вследствие некроза, а также в процессе экзосомального транспорта. Ряд исследований позволяет предположить, что БТШ могут обладать протективной ролью в течении РА. Так, введение экспериментальным животным БТШ HSP70, полученного из микобактерий, облегчало течение адьювантного артрита у крыс [62], что было связано с активацией регуляторных Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ10. Схожий механизм действия HSP70 наблюдался в ходе исследования мышинной модели протеогликан-индуцированного артрита [63].

На данный момент о роли МПАП в патогенезе РА известно недостаточно, однако дальнейшее изучение данной области перспективно в отношении понимания роли микроокружения в патогенезе РА и поиска новых объектов для таргетной терапии.

Таргетная терапия, направленная на Toll-подобные рецепторы и их лиганды

Несмотря на неоднозначную, «двойственную» оценку роли ТПР в патогенезе аутоиммунного воспаления, в настоящее время в разработке находится немало препаратов, ингибирующих пути их активации. Одним из них является OPN-305, содержащий моноклональные антитела к ТПР2. Он способен снижать спонтанную продукцию цитокинов в эксплантах синовиальной ткани пациентов с РА, однако на данный момент OPN-305 проходит клинические испытания, связанные с терапией других нозологий [64, 65]. Также на этапе клинических исследований в данный момент находятся два препарата, направленные на ингибирование ТПР4: NI-0101 (фаза I) и Chaperonin 10/X Toll (фаза II). Целью их разработки является терапия РА [65]. CPG-52364, ингибирует сигнальные пути ТПР7, 8 и 9 и может рассматриваться в качестве препарата для терапии системной красной волчанки, РА и псориаза. CPG-52364 на данный момент находится во II фазе клинических исследований.

DV1179, ингибитор ТПР7 и 9, предназначен для преодоления резистентности к глюкокортикоидам, которая, по некоторым данным, может быть связана со стимуляцией именно этих рецепторов [45]. В настоящее время изучаются также ИМО-3100, антагонист ТПР7 и 9, ИМО-8400 и ИМО-9200, антагонисты ТПР7, 8 и 9. По результатам II клинической фазы исследования ИМО-3100 продемонстрировал эффективность у пациентов с псориазом; ИМО-8400 по результатам II фазы клинического исследования был эффективен в отношении ряда аутоиммунных заболеваний [66]. Ингибирование адапторных белков MyD88 и Mal в культуре синовиоцитов приводит к подавлению синтеза провоспалительных медиаторов, а также ММП.

Терапия, направленная на МПАП, также является патогенетически перспективной. Опубликовано большое количество данных, посвященных различным методам ингибирования НМГВ1. В частности, моноклональные антитела к НМГВ1 на мышинной модели успешно предотвра-

щали повреждение клеток путем подавления синтеза ММП. Однако данные клинических исследований пока не опубликованы. Противоопухолевый препарат оксалиплатин способен предотвращать выход НМГВ1 из ядра, что приводит к снижению активности коллаген-индуцированного артрита [64, 67].

Заключение

Таким образом, на данный момент накоплено много данных, касающихся связи ТПР и их лигандов как с патогенезом РА, так и с фундаментально обоснованным поиском новых целей для таргетной терапии. Это является важным свидетельством того, как прорыв в фундаментальной иммунологии, связанный с раскрытием механизмов врожденного иммунитета, успешно находит применение в изучении проблемы ревматических заболеваний. Нарушение регулирования активации ТПР-опосредованных путей может играть важную роль в дебюте РА на этапе потери иммунологической толерантности к собственным тканям. С другой стороны, имеются данные, касающиеся участия активации МПАП-опосредованной стимуляции ТПР в поддержании активного хронического воспаления. Однако необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению роли взаимодействия МПАП и ПРР в индукции и поддержании воспаления, поскольку новые знания в данной области способны значительно расширить понимание патогенеза аутоиммунных заболеваний, в частности РА, а также покажут, насколько перспективной является таргетная терапия, направленная на ингибирование отдельных МПАП и ТПР.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Rock F. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95:588-93. doi: 10.1073/pnas.95.2.588
- Лебедев КА, Понякина ИД. Иммунология образспознающих рецепторов: Интегральная иммунология. 2-е изд. Москва: Книжный дом «ЛИБРОКОМ»; 2013. 256 с. [Lebedev KA, Poniakina ID. *Immunologiya obrazraspoznayushchikh retseptorov: Integral'naya immunologiya* [Immunology of image recognition receptors: Integrated Immunology]. 2nd ed. Moscow: Knizhnyi dom «LIBROKOM»; 2013. 256 p.].
- Chen JQ, Szodoray P, Zeher M. Toll-like receptor pathways in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Feb 17. [Epub ahead of print].
- Cao Z, Henzel WJ, Gao X. IRAK: a kinase associated with the interleukin-1 receptor. *Science*. 1996;271:1128-31. doi: 10.1126/science.271.5252.1128
- Mansell A, Smith R, Doyle SL, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 negatively regulates Toll-like receptor signaling by mediating Mal degradation. *Nat Immunol*. 2006;7:148-55. doi: 10.1038/ni1299
- Goh FG, Midwood KS. Intrinsic danger: activation of Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):7-23. doi: 10.1093/rheumatology/ker257
- Rogier R, Koenders MI, Abdollahi-Roodsaz S. Toll-like receptor mediated modulation of T cell response by commensal intestinal microbiota as a trigger for autoimmune arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:527696. doi: 10.1155/2015/527696
- Coenen MJH, Enevold C, Barrera P, et al. Genetic variants in toll-like receptors are not associated with rheumatoid arthritis susceptibility or anti-tumour necrosis factor treatment outcome. *PLoS One*. 2010;5:e14326. doi: 10.1371/journal.pone.0014326
- Jaen O, Petit-Teixeira E, Kirsten H, et al. No evidence of major effects in several Toll-like receptor gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11:R5. doi: 10.1186/ar2589
- Etem EO, Elyas H, Ozgocmen S, et al. The investigation of toll-like receptor 3, 9 and 10 gene polymorphisms in Turkish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2011;31:1369-74. doi: 10.1007/s00296-010-1472-8
- Enevold C, Radstake TRD, Coenen MJH, et al. Multiplex screening of 22 single-nucleotide polymorphisms in 7 Toll-like receptors: an association study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:905-10. doi: 10.3899/jrheum.090775
- Davis ML, LeVan TD, Yu F, et al. Associations of toll-like receptor (TLR)-4 single nucleotide polymorphisms and rheumatoid arthritis disease progression: an observational cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2015;24(2):346-52. doi: 10.1016/j.intimp.2014.12.030

13. Sacre SM, Andreaskos E, Kiriakidis S, et al. The Toll-like receptor adaptor proteins MyD88 and Mal/TIRAP contribute to the inflammatory and destructive processes in a human model of rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 2007;170:518-25. doi: 10.2353/ajpath.2007.060657
14. Brentano F, Schorr O, Gay RE, et al. RNA released from necrotic synovial fluid cells activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via Toll-like receptor 3. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2656-65. doi: 10.1002/art.21273
15. Sacre SM, Lo A, Gregory B, et al. Inhibitors of TLR8 reduce TNF production from human rheumatoid synovial membrane cultures. *J Immunol.* 2008;181:8002-9. doi: 10.4049/jimmunol.181.11.8002
16. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3684-92. doi: 10.1002/art.24140
17. Roelofs MF, Wenink MH, Brentano F, et al. Type I interferons might form the link between Toll-like receptor (TLR) 3/7 and TLR4-mediated synovial inflammation in rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1486-93. doi: 10.1136/ard.2007.086421
18. Tamaki Y, Takakubo Y, Hirayama T, et al. Expression of Toll-like receptors and their signaling pathways in rheumatoid synovitis. *J Rheumatol.* 2011;38:810-20. doi: 10.3899/jrheum.100732
19. Radstake TRDJ, Roelofs MF, Jenniskens YM, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3856-65. doi: 10.1002/art.20678
20. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol.* 2003;162:1221-7. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63918-1
21. Pierer M, Rethage J, Seibl R, et al. Chemokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts stimulated by Toll-like receptor 2 ligands. *J Immunol.* 2004;172:1256-65. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.1256
22. McGarry T, Veale DJ, Gao W, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) induces migration and invasive mechanisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jun 9;17:153. doi: 10.1186/s13075-015-0664-8.
23. Chen Z, Su L, Xu Q, et al. IL-1R/TLR2 through MyD88 divergently modulates osteoclastogenesis through regulation of nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1) and B lymphocyte-induced maturation protein-1 (Blimp1). *J Biol Chem.* 2015 Oct 19. pii: jbc.M115.663518. [Epub ahead of print]. doi: 10.1074/jbc.M115.663518
24. Hu F, Li Y, Zheng L, et al. Toll-like receptors expressed by synovial fibroblasts perpetuate Th1 and Th17 cell responses in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014 Jun 17;9(6):e100266. doi: 10.1371/journal.pone.0100266
25. Roelofs MF, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, et al. The expression of toll-like receptors 3 and 7 in rheumatoid arthritis synovium is increased and costimulation of toll-like receptors 3, 4, and 7/8 results in synergistic cytokine production by dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2313-22. doi: 10.1002/art.21278
26. Caiello I, Minnone G, Holzinger D, et al. IL-6 amplifies TLR mediated cytokine and chemokine production: implications for the pathogenesis of rheumatic inflammatory diseases. *PLoS One.* 2014;9(10):e107886.
27. Kim K-W, Cho M-L, Oh H-J, et al. TLR-3 enhances osteoclastogenesis through upregulation of RANKL expression from fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Lett.* 2009;124:9-17. doi: 10.1016/j.imlet.2009.02.006
28. Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, et al. Interleukin 23 production by intestinal CD103(+)CD11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense. *Immunity.* 2012 Feb 24;36(2):276-87. doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.011
29. Komai-Koma M, Li D, Wang E, et al. Anti-Toll-like receptor 2 and 4 antibodies suppress inflammatory response in mice. *Immunology.* 2014;143(3):354-62. doi: 10.1111/imm.12312
30. Meng L, Zhu W, Jiang C, et al. Toll-like receptor 3 upregulation in macrophages participates in the initiation and maintenance of pristane-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R103. doi: 10.1186/ar3034
31. Zhu W, Meng L, Jiang C, et al. Overexpression of toll-like receptor 3 in spleen is associated with experimental arthritis in rats. *Scand J Immunol.* 2012 Sep;76(3):263-70. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02724.x
32. Yariolina A, DiCarlo E, Ivashkiv LB. Suppression of the effector phase of inflammatory arthritis by double-stranded RNA is mediated by type I IFNs. *J Immunol.* 2007;178(4):2204-11. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2204
33. Hayashi T, Gray CS, Chan M, et al. Prevention of autoimmune disease by induction of tolerance to Toll-like receptor 7. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(8):2764-69. doi: 10.1073/pnas.0813037106
34. Alzabin S, Kong P, Medghalchi M, et al. Investigation of the role of endosomal Toll-like receptors in murine collagen-induced arthritis reveals a potential role for TLR7 in disease maintenance. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R142.
35. Chen SY, Shiau AL, Li YT, et al. Suppression of collagen-induced arthritis by intra-articular lentiviral vector-mediated delivery of Toll-like receptor 7 short hairpin RNA gene. *Gene Ther.* 2012;19(7):752-60. doi: 10.1038/gt.2011.173
36. Demaria O, Pagni PP, Traub S, et al. TLR8 deficiency leads to autoimmunity in mice. *J Clin Invest.* 2010;120(10):3651-62.
37. Miles K, Heaney J, Sibinska Z, et al. A tolerogenic role for Toll-like receptor 9 is revealed by B-cell interaction with DNA complexes expressed on apoptotic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(3):887-92. doi: 10.1073/pnas.1109173109
38. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75(2):330-7. doi: 10.1086/422827
39. Wang Y, Stanford S, Zhou W, et al. Rheumatoid arthritis-associated PTPN22 modulates toll-like receptor-mediated, type 1 interferon-dependent innate immunoregulation [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64(Suppl 10):2452.
40. Herman S, Fischer A, Pfatschbacher J, et al. A TLR 9 antagonist diminishes arthritis severity in a rat model of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl 2):A39.
41. Isomäki P, Alanäjä T, Isohanni P, et al. The expression of SOCS is altered in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007;46:1538-46. doi: 10.1093/rheumatology/kem198
42. Tsao J-T, Kuo C-C, Lin S-C. The analysis of CIS, SOCS1, SOCS2 and SOCS3 transcript levels in peripheral blood mononuclear cells of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Med.* 2008;8:179-85. doi: 10.1007/s10238-008-0006-0
43. Sanjuan MA, Rao N, Lai KT, et al. CpG-induced tyrosine phosphorylation occurs via a TLR9-independent mechanism and is required for cytokine secretion. *J Cell Biol.* 2006;172(7):1057-68. doi: 10.1083/jcb.200508058
44. Kuznik A, Bencina M, Svajcar U, et al. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol.* 2011;186(8):4794-804. doi: 10.4049/jimmunol.1000702
45. Thwaites R, Chamberlain G, Sacre S. Emerging role of endosomal Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:1. doi: 10.3389/fimmu.2014.00001
46. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature.* 2002;418:191-5. doi: 10.1038/nature00858
47. Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein (Hmgb-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med.* 2000;192:565-70. doi: 10.1084/jem.192.4.565

48. Schierbeck H, Lundback P, Palmblad K, et al. Monoclonal anti-HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1) antibody protection in two experimental arthritis models. *Mol Med*. 2011;17:1039-44. doi: 10.2119/molmed.2010.00264
49. Hamada T, Torikai M, Kuwazuru A, et al. Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 is a coupling factor for hypoxia and inflammation in arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2675-85. doi: 10.1002/art.23729
50. Foell D, Kane D, Bresnahan B, et al. Expression of the pro-inflammatory protein S100A12 (EN-RAGE) in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:1383-9. doi: 10.1093/rheumatology/keg385
51. Madland TM, Larsen A, Brun JG. S100 proteins calprotectin and S100A12 are related to radiographic changes rather than disease activity in psoriatic arthritis with low disease activity. *J Rheumatol*. 2007;34:2089-92.
52. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003;425:516-21. doi: 10.1038/nature01991
53. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2936-46. doi: 10.1002/art.21238
54. Campo GM, Avenoso A, D'Ascola A, et al. The inhibition of hyaluronan degradation reduced pro-inflammatory cytokines in mouse synovial fibroblasts subjected to collagen-induced arthritis. *J Cell Biochem*. 2012;113:1852-67. doi: 10.1002/jcb.24054
55. Horton MR, Burdick MD, Strieter RM, et al. Regulation of hyaluronan-induced chemokine gene expression by IL-10 and IFN- γ in mouse macrophages. *J Immunol*. 1998;160:3023-30.
56. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med*. 2009;15:774-80. doi: 10.1038/nm.1987
57. Goh FG, Piccinini AM, Krausgruber T, et al. Transcriptional regulation of the endogenous danger signal tenascin-C: a novel autocrine loop in inflammation. *J Immunol*. 2010;184:2655-62. doi: 10.4049/jimmunol.0903359
58. Zhao X, Okeke N, Sharpe O, et al. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R94. doi: 10.1186/ar2478
59. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fc γ receptor. *Arthritis Rheum*. 2011;63:53-62. doi: 10.1002/art.30081
60. Sanchez-Pernaute O, Filkova M, Gabucio A, et al. Citrullination enhances the pro-inflammatory response to fibrin in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1400-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201906
61. Cordova KN, Willis VC, Haskins K, Holers VM. A citrullinated fibrinogen-specific T cell line enhances autoimmune arthritis in a mouse model of rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2013;190:1457-65. doi: 10.4049/jimmunol.1201517
62. Wendling U, Paul L, van der Zee R, et al. A conserved mycobacterial heat shock protein (hsp) 70 sequence prevents adjuvant arthritis upon nasal administration and induces IL-10-producing T cells that cross-react with the mammalian self-hsp70 homologue. *J Immunol*. 2000;164:2711-7. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2711
63. Wieters L, Berlo SE, ten Brink CB, et al. IL-10 is critically involved in mycobacterial HSP70 induced suppression of proteoglycan-induced arthritis. *PLoS One*. 2009;4:e4186. doi: 10.1371/journal.pone.0004186
64. O'Reilly S. Pound the alarm: danger signals in rheumatic diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2015;128(5):297-305. doi: 10.1042/CS20140467
65. Mullen L, Chamberlain G, Sacre S. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:122. doi: 10.1186/s13075-015-0645-y
66. Idera Clinical Programs: Overview (2015) [цит. от 12.01.16]. Available from: <http://www.iderapharma.com/>
67. Musumeci D., Roviello GN, Montesarchio D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies. *Pharm Ther*. 2013;141(3):347-57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.001

**Ответы на вопросы к лекции
А.В. Смирнова, Ш.Ф. Эрдеа
«Диагностика воспалительных
изменений осевого скелета
при анкилозирующем спондилите
по данным магнитно-резонансной
томографии» (с. 59):**

- 1 - Г
- 2 - Б
- 3 - А
- 4 - Д
- 5 - Б
- 6 - В
- 7 - Б
- 8 - Б
- 9 - А
- 10 - Б
- 11 - Д
- 12 - А

Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение

Ананьева Л.П., Александрова Е.Н.

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: Лидия Петровна Ананьева; lpana@yandex.ru

Contact: Lidiya Ananyeva lpana@yandex.ru

Поступила 07.05.15

Цель обзора — клиническая оценка циркулирующих аутоантител при системной склеродермии (ССД). Подробно рассмотрены «болезнь-специфические», т. е. ассоциированные с заболеванием, антиядерные аутоантитела: к центромерам, к топоизомеразе I; группа антинуклеолярных антител — к рибонуклеопротеазе III (АРНКП-III), Th/T0, Pm/Scl, а также аутоантитела к рибонуклеопротеинам UIRP и U3RNP. Частота выявления антиядерных аутоантител высока (90–95%), при этом каждое из аутоантител в отдельности обнаруживается у небольшого числа больных с определенными клинической картиной, характером течения, прогнозом и имеет четкие генетические ассоциации. Показана четкая ассоциация между типом аутоантител, характером органических осложнений и выживаемостью. Специфические аутоантитела относятся к предикторам течения болезни и ее исхода. Насколько клинические различия между подгруппами отражают патогенетические различия иммунной дисрегуляции, остается неясным. Специфические для ССД аутоантитела появляются на самом раннем этапе заболевания, до того как клиническая картина болезни станет развернутой. Подробно описаны их диагностическая значимость и место в новых классификационных критериях заболевания 2013 г. Обоснована важность внедрения в клиническую практику определения антицентромерных, анти топоизомеразных аутоантител и антител к РНК-протеиназе III. Определение антител к РНК-протеиназе III имеет большое значение в связи с важностью выделения особого подтипа ССД, потенциально имеющего плохой прогноз, в том числе в связи с повышенной частотой развития онкологических заболеваний. Представляется целесообразным при формулировке диагноза больного ССД указывать его позитивность по основным «склеродермическим» аутоантителам.

Последний раздел обзора посвящен неспецифическим аутоантителам, направленным на такие мишени, как эндотелиальные клетки и фибробласты, функциональные молекулы (различные клеточные рецепторы), белки экстрацеллюлярного матрикса, ферменты и др. Затронут ряд интересных гипотез и теорий, объясняющих иницирующую роль этой подгруппы аутоантител в возникновении и развитии ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; антиядерные аутоантитела; антицентромерные аутоантитела; анти топоизомеразные аутоантитела; антитела к РНК-протеиназе III; неспецифические аутоантитела.

Для ссылки: Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86–99.

AUTOANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS: SPECTRUM, CLINICAL ASSOCIATIONS, AND PROGNOSTIC VALUE

Ananyeva L.P., Aleksandrova E.N.

The purpose of the review is to clinically evaluate circulating autoantibodies in systemic sclerosis (SS). The disease-specific, i.e. disease-associated, antinuclear autoantibodies: to centromeres, to topoisomerase I; a group of antinuclear antibodies to ribonucleoprotease III, Th/T0, Pm/Scl, as well as autoantibodies to ribonucleoproteins U1 RNP and U3 RNP are considered in detail. The detection rate of the antinuclear autoantibodies is high (90–95%); at the same time, each of the autoantibodies is detectable separately in a small number of patients with certain clinical presentation, patterns of the course, and prognosis and has clear genetic associations. There is a clear association between the type of autoantibodies, the nature of organic complications, and survival rates. Specific autoantibodies belong to predictors for the course of the disease and its outcome. How much the clinical distinctions between the subgroups reflect pathogenetic differences in immune dysregulation remains unclear. SS-specific autoantibodies emerge in the earliest stage of the disease until the clinical picture of the disease becomes extensive. Their diagnostic value and place in the 2013 new classification criteria for the disease are described in detail. There is evidence that it is important to introduce the determination of anti-centromere, anti-topoisomerase autoantibodies and anti-RNA proteinase III antibodies into clinical practice. The detection of the latter is essential due to the importance of identifying a special subtype of SS, which has a potentially poor prognosis, among other factors, due to the increased incidence of cancers. When making the SS diagnosis, it is appropriate to indicate its positivity for main scleroderma autoantibodies.

The last section of the review deals with the non-specific autoantibodies directed against targets, such as endothelial cells and fibroblasts, functional molecules (different cell receptors), extracellular matrix proteins, enzymes, etc. A number of interesting hypotheses and theories, which explain the initiating role of this subgroup of autoantibodies in the occurrence and development of SS, are considered.

Keywords: systemic sclerosis; antinuclear autoantibodies; anti-centromere autoantibodies; anti-topoisomerase autoantibodies; anti-RNA proteinase III antibodies; nonspecific autoantibodies.

For reference: Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):86–99 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-86-99>

Системная склеродермия (ССД; прогрессирующий системный склероз, М34.0 по МКБ-10) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ), характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов. Иммунопатогенез ССД носит комплексный характер, что отражается в клинической полиморфности, наблюдаемой при ССД. Гетерогенное по клиническим проявлениям и вариантам течения заболевание включает как фатальные быстропрогрессирующие формы, так и длительно текущие доброкачественные варианты болезни, проявляющиеся субклинически. **Основные субтипы, или формы, ССД — диффузная**, с обширным поражением кожи и внутренних органов, и **лимитированная** (поражение кожи ограничено дистальными отделами конечностей и лицом), а также **ювенильная**, т. е. начавшаяся в возрасте до 16 лет. **Особая форма — перекрестная**, при которой ССД сочетается с ревматоидным артритом (РА), поли/дерматомиозитом (ПМ/ДМ), системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шегрена (СШ) и другими аутоиммунными заболеваниями. Очень редко (1–2%) встречается **ССД без поражения кожи**. Различные клинические формы ССД различаются по частоте и выраженности проявлений, скорости прогрессирования поражения внутренних органов и исходам. Диффузная форма имеет плохой прогноз, возможности ее лечения ограничены, особенно в развернутой стадии, когда преобладают процессы необратимого фиброза [1].

В имеющихся сегодня представлениях о патогенезе ССД ведущая роль отводится возникающему на фоне дисрегуляции иммунитета поражению сосудов микроциркуляторного русла и усилению процессов фиброобразования, связанному с действием различных ростовых факторов и цитокинов [2–5]. При ССД, как и при других системных аутоиммунных РЗ, наблюдается хроническая В-лимфоцитарная активация, следствием которой является потеря толерантности к собственным антигенам. Циркуляция большого спектра аутоантител (аутоАТ) — характерная черта ССД [6–9]. Возможно, аутоантигены при ССД высвобождаются в процессе ишемически-реперфузионного повреждения тканей, возникающего на фоне вазоспастических сосудистых реакций, характерных для этого заболевания. В процессе В-клеточной презентации аутоантигенов через костимуляторные поверхностные молекулы происходит активация Т-лимфоцитов с последующей клональной экспансией Т-клеточных субпопуляций, аутореактивных в отношении эндотелия и фибробластов. Полагают, что В-клетки играют важную роль в инициальных механизмах фиброобразования при ССД, а хроническая активация В-клеток непосредственно взаимосвязана с развитием склеродермического фиброза через продукцию аутоАТ и фиброгенных цитокинов [10]. Несмотря на многолетние усилия, законченная концепция, объясняющая роль аутоАТ в патогенезе ССД, пока не создана. В то же время накоплена огромная информация о диагностической и прогностической значимости циркулирующих аутоАТ, важность которой для курации больного трудно переоценить.

Целью настоящего обзора является клиническая оценка циркулирующих аутоАТ при ССД.

ССД характеризуется присутствием в циркуляции аутоАТ компонентов ядра, цитоплазмы и поверхностным клеточным антигенам. Для удобства изложения обширного материала аутоАТ при ССД условно разделены на две под-

группы — специфичные, которые характерны преимущественно для этого заболевания, и неспецифичные. Специфичные для ССД аутоАТ представляют собой гетерогенную группу иммуноглобулинов, реагирующих с различными компонентами ядра клетки, т. е. являются антинуклеарными (антиядерными) антителами (АНА). Для ССД характерен эксклюзивный набор мишеней-аутоантигенов, которые локализованы в ядрышках, хроматине и нуклеоплазме. Частота выявления АНА при ССД составляет 90–95% [11–13]. Их роль в патогенезе болезни остается малопонятной. Наряду с представлением о том, что аутоАТ — это эпифеномен, связанный с повреждением тканей, существуют пока не доказанные гипотезы, отводящие АНА важную роль в возникновении и/или прогрессировании ССД. Показано, что, кроме специфичных АНА, в крови примерно половины больных ССД циркулируют и другие антинуклеарные аутоАТ, в том числе встречающиеся при различных РЗ, например антитела к SS-A/Ro полипептидам с молекулярной массой 60 и 52 кДа и др. [12]. Неспецифические аутоАТ направлены на такие мишени, как эндотелиальные клетки и фибробласты, функциональные молекулы (различные клеточные рецепторы), белки экстрацеллюлярного матрикса, энзимы и др. [14]. Примером могут служить антиэндотелиальные, антикардиолипидные антитела, антитела к фибробластам и др. Существует ряд интересных гипотез и теорий, объясняющих иницирующую роль этой подгруппы аутоАТ в возникновении и развитии ССД.

I. Ассоциированные с системной склеродермией анти-нуклеарные аутоантитела. Из большого спектра аутоАТ, ассоциированных с ССД, наиболее изучены семь, называемых «стандартным профилем». Известно, что 85–95% больных ССД имеют в крови одно из аутоАТ этого ряда [12, 15]. К ним относят антитела к центромерам (АЦА), к топоизомеразе 1 (АТА) и АНА — к рибонуклеопротеазе III (АРНКП), Th/T0, Pm/Scl, а также аутоАТ к рибонуклеопротеинам (РНП) U1RNP и U3RNP [7, 16, 17]. В табл. 1 приведены мишени-аутоантигены наиболее изученных специфических аутоАТ [18]. Диагностическая специфичность их по сравнению со здоровыми лицами и больными другими РЗ высока и составляет 90–99%.

Первичным скрининговым методом определения антинуклеарных склеродермических антител в сыворотке крови служит непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата культуры клеток линии HEp-2 человека. АНА, тестируемые иммунофлюоресцентным методом, получили название антинуклеарного фактора (АНФ) [13, 19]. Наличие АНФ в сыворотках больных ССД проявляется ядерным свечением HEp-2 клеток, тип которого зависит от топографии аутоантигена. Характер свечения позволяет идентифицировать различные аутоантиген-специфичные склеродермические антитела (см. рисунок). Центромерное свечение ассоциируется с АЦА (см. рисунок, а), мелкое крапчатое (сетчатое) — с АТА (см. рисунок, б). Нуклеолярный тип свечения (см. рисунок, в) характерен для группы аутоАТ, включающих антитела к фибрилларину/U3-РНП, АРНКП I, II, III, Th/To и Pm-Scl [2]. НРИФ-HEp-2 считается наиболее чувствительным и специфичным методом определения АЦА для диагностики ССД, что исключает необходимость дальнейшего исследования этих аутоантител при помощи подтверждающих лабораторных тестов [19]. Измерение у больных с положительными результатами НРИФ-HEp-2 других субтипов антинуклеарных склеродермических ан-

Таблица 1 Ассоциированные с ССД аутоАТ и их мишени (в модификации, по [18])

Специфичность аутоАТ	Аутоантигены-мишени	Локализация	Функция аутоантигена
АЦА	Центромерный белок	Хроматин	Сепарация хромосом при клеточном делении
АТА (анти-Scl-70)	ДНК топоизомеразы I	»	Релаксация сверхспиральной ДНК
Анти-РНК-полимераза	Мультибелковый комплекс РНК-полимеразы III	Нуклеоплазма	Транскрипция малых ядерных РНК
Анти-U3-рибонуклеопротейин	Комплекс компонентов U3-РНП (U3-RNA, фибрилларин и др.)	»	Процессинг рибосомальной РНК
Анти-U1-рибонуклеопротейин	Комплекс компонентов (U1-RNA, 70K, A, B/B', C, D-G)	Ядрышко	Сплайсинг матричной (м) РНК
Анти Th/To	Мелкие ядерные нуклеопротейины, РНКазы Р и миелоид-связанного белка (mRP)	»	Процессинг транспортной РНК и РНК-праймер для митохондриальной ДНК
Анти Pm-Scl	Экзосомный белковый комплекс (Pm-Scl-100, Pm-Scl-75)	»	Процессинг рибосомальной РНК

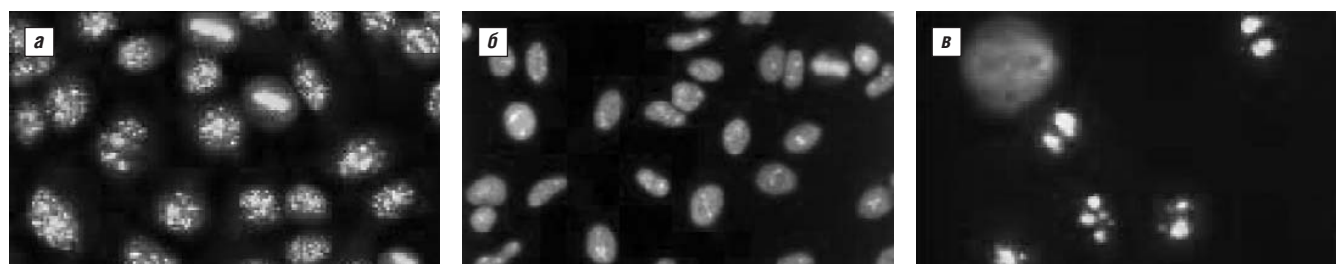
тител (АТА, АРНКП III, антител к U3-РНП, РМ/Сcl, Th/To, U1РНП и др.) проводится с использованием подтверждающих методов иммунодиагностики, к которым относятся контриммуноэлектрофорез (КИЭФ), двойная иммунодиффузия (ДИД), иммунопреципитация (ИП), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг (ИБ) и, в последние годы, мультиплексный иммунный анализ (МИА; табл. 2) [13, 19, 21, 22]. Мультиплексные диагностические тест-системы, основанные на применении планарных и суспензионных микрочипов, обладают высокой аналитической чувствительностью и позволяют одновременно определять в небольшом объеме сыворотки (до 50 мкл) расширенный профиль антител. Для определения профиля аутоАТ при ССД используются наборы из 10–15 аутоантигенов, включающих, наряду со «стандартным набором» антигенных мишеней, другие антигены – SS-A/Ro полипептид с молекулярной массой 52 кДа (Ro-52), рецептор тромбоцитарного фактора роста (РТФР), hUBF/NOR-90 (human Upstream-Binding Factor) и др. На большой группе больных ССД и контрольных сывороток (360 человек) показано, что метод имеет высокую специфичность (97–100%) для всех аутоАТ (кроме антител к SS-A/Ro-52) и способен детализировать иммунологический профиль аутоАТ у больных, имеющих нуклеолярный тип свечения в НИФ и негативных по наиболее распространенным аутоАТ – АТА и АЦА [13, 23]. В табл. 2 приведены показатели клинической информативности (ДЧ, ДС, ОППР, ОПОР) всех лабораторных тестов при исследовании склеродермических антител, которые могут варьировать в зависимости от особенностей антигенов, реагентов, значений верхней границы нормы и ряда других факторов [19, 22–24].

Как уже отмечалось выше, ССД-специфические АНА присутствуют в крови практически всех (90–95%) больных ССД. Однако каждое из аутоАТ в отдельности обнаруживается у небольшой группы больных [12, 25]. Продукция одного типа специфичных для ССД аутоАТ является эксклюзивной для каждого пациента, и у конкретного

больного редко обнаруживаются два и более типов аутоАТ, характерных для ССД [23, 26]. Доминирующий тип аутоАТ сохраняется на протяжении болезни, и, как правило, в процессе ее развития новые типы аутоАТ не появляются [7, 27]. Несмотря на широкую палитру известных аутоАТ, у 50–60% больных обнаруживают всего два вида аутоАТ – АЦА и АТА (Scl-70). Эти аутоАТ высокоспецифичны для ССД и обычно не сочетаются у одного больного. Другие высокоспецифичные для ССД антитела – к U3РНП и Th/To – встречаются редко. Нечасто встречаются и антитела к Рм/Сcl, Ku, U1РНП, которые более характерны для перекрестных с ССД синдромов.

Частота выявления специфичных для ССД аутоАТ, по данным разных авторов, варьирует, что объясняется различием методов определения аутоАТ и особенностями разнородных групп обследованных (табл. 3). R. Mierau и соавт. [12], обследовавшие 863 больных ССД, показали, что сочетания у одного больного разных специфичных антиядерных аутоАТ были скорее исключением из правила и выявлялись примерно в 1% случаев. Так, были отмечены сочетания АЦА с АТА (n=1), АТА и антител к Ku (n=1) и Рм-Сcl (n=1), антител к U1РНП с АЦА (n=1) и АТА (n=2) или РНКП (n=1), а также четыре случая сочетания АТА и антител к Ku.

Известно также, что небольшая часть больных (6–10%) ССД могут быть негативными по аутоАТ. Нужно иметь в виду, что «серонегативность» применительно к ССД является условной и напрямую зависит от методов определения антител. Так, при одновременном использовании нескольких современных чувствительных методов определения аутоАТ у больных ССД с использованием широкой панели аутоантигенов M. Hudson и соавт. [28] обнаружили только 1,7% сывороток из 874, в которых аутоАТ не были обнаружены ни одним из методов. Авторы также отметили, что негативность по аутоАТ при ССД ассоциировалась с более мягким течением и более благоприятным прогнозом болезни. В другом исследовании среди 3000 сы-



Типы ядерного свечения при определении склеродермических антител методом НРИФ-Нер-2: а – центромерное (АЦА); б – мелкое крапчатое (сетчатое; АТА); в – нуклеолярное (антитела к РНК-полимеразам I, II, III, U3-РНП, To/Th, РМ/Сcl)

Таблица 2 Клиническая информативность методов определения склеродермических антител

АутоАТ	Клинико-лабораторные ассоциации	Метод определения	Показатели клинической информативности лабораторного теста				
			ДЧ, %	ДС, %	ОППР	ОПОР	
АЦА [19, 21, 23]	Диагностический критерий ССД	НРИФ	19,0–33,0	90,0–99,9	2,3–32,7	0,7–0,8	
		МИА*	29,5–30,5	96,0–97,3	7,6–10,9	0,7	
	CREST-синдром	НРИФ	60,0–65,0	83,0–99,9	3,5–650,0	0,2–0,5	
		НРИФ	44,0	79,0–93,0	2,1–6,1	0,6–0,7	
	Лимитированное поражение кожи	ИФА	48,0	89,0	4,4	0,6	
		НРИФ	12,0	71,0	0,41	1,2	
Отсутствие рентгенологических признаков легочного фиброза							
АТА [19, 21, 23]	Диагностический критерий ССД	ДИД	20,0–28,0	99,0–100,0	10,0–83,0	0,7–1,5	
		ИБ	40,0–41,0	99,0–99,4	40,0–68,0	0,6	
	Диффузное поражение кожи	ИФА	43,0	90,0–100,0	4,3–55,0	0,6	
		МИА*	20,0	99,3	28,6	0,8	
		ДИД	37,0–40,0	82,0–85,0	2,0–2,7	0,7–0,8	
		ИФА	25,0–80,0	85,0–100,0	3,1–16,0	0,2–0,8	
	Рентгенологические признаки легочного фиброза	ИП	43,0	76,0	1,8	0,8	
		ИБ	46,0–58,0	81,0	2,4–3,1	0,5–0,7	
		ДИД	45,0	81,0	2,3	0,7	
		ИП/ИФА/ИБ	43,0	83,0	2,5	0,7	
	Антинуклеолярные антитела:						
	АРНКП III [19, 21, 23, 24]	Диагностический критерий ССД, тяжелое диффузное поражение кожи, склеродермический почечный криз	ИП/ИБ	38,0	94,0	6,0	0,7
ИФА			11,0–16,0	97,6–99,5	6,7–22,0	0,9–1,0	
МИА*			5,7	99,3	8,1	0,9	
антитела к Th/To [21, 23]	Лимитированное поражение кожи, интерстициальное поражение легких, ЛАГ	МИА*	3,3	98,7	2,5	0,8	
антитела к U3-RNP (фибриллярину) [19, 21, 23, 24]	Диффузное поражение кожи, ЛАГ, миозит, поражение сердца	ИП/ИБ	12,0	97,0	4,0	0,9	
		ИФА	22,0	92,6	3,0	0,8	
		МИА*	5,2	100,0	520	0,9	
		ДИД	50,0	98,0	31,0	0,5	
антитела к PM/Scl [19, 21, 23, 24]	Лимитированное поражение кожи, миозит, перекрестный синдром ССД/ПМ	ИФА	8,0	98,8	6,7	0,9	
		МИА*	6,7–10,9	93,3–98,0	1,6–3,4	1,0	
Антитела к Ku [21, 23]	Перекрестные синдромы ССД/ПМ и ССД/ПМ/СКВ, миозит, артрит	МИА*	4,7	96,0	1,2	1,0	

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ОППР – отношение правдоподобия положительных результатов, ОПОР – отношение правдоподобия отрицательных результатов теста. Наиболее полезными для диагностики являются лабораторные тесты с ОППР>5 и ОПОР<0,2; полезными – с ОППР>2 и ≤5, ОПОР>0,2 и ≤0,5; не имеющими пользы – с ОППР≤2 и ОПОР>0,5. * – МИА с использованием планарных микрочипов на основе линейного иммуноблота, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

вороток от больных ССД негативными по специфичным аутоАТ оказалось 6,4% [29]. Среди серонегативных больных доля мужчин была больше, выраженность всех сосудистых проявлений – меньше, но у них чаще встречалось поражение нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Недавно было подтверждено, что наблюдаемая при использовании наиболее широко распространенных коммерческих тест-систем «негативность» по ССД-специфич-

ным аутоАТ у больных ССД, по-видимому, является ложной, так как при специальном обследовании у них обнаруживаются аутоАТ к антигенам комплекса Th/To [30]. Авторы показали, что основной мишенью для Th/To-аутоАТ является рибонуклеазный Р протеин субъединицы p25 (Ribonuclease P protein subunit p25, Rpp25) – основной ауто-антигенный компонент комплекса Th/To. Поэтому в случаях «негативности» по «классическим» аутоАТ следует иметь в виду высокую вероятность циркуляции антител к Rpp25.

Имеются отдельные сообщения о том, что аутоАТ могут исчезать в течение болезни, что также предполагает ее более доброкачественное течение [31], в том числе на фоне успешного лечения [32].

К настоящему времени накоплены убедительные доказательства того, что специфичные для ССД аутоАТ относятся к предикторам течения болезни и исхода. Хорошо изучена четкая ассоциация между типом аутоАТ, характером органических осложнений и выживаемостью [6, 31, 33–38]. АутоАТ являются более строгими предикторами исхода и выраженности висцеритов, чем выраженность кожного поражения (в контексте диффузной и лимитированной форм болезни) [39]. Эти четкие ассоциации делают тестирование на аутоАТ для диагностики, оценки течения и прогноза незаменимым в современной курации больных ССД.

Таблица 3 Частота выявления аутоАТ у больных ССД (по [12])

Вид аутоАТ	Число больных, n (%)
Позитивность по антиядерным АТ	813 (94,2)
АТ, высокоспецифичные для ССД и/или перекрестных с ССД синдромов	704 (81,6)
АЦА	310 (35,9)
АТА	260 (30,1)
анти-PM-Scl	42 (4,9)
анти-U1-RNP	41 (4,8)
анти-РНКП III (RNA-polymerase III)	33 (3,8)
антифибриллярные	12 (1,4)
анти-To	2 (0,2)
анти-Ku	10 (1,2)
анти-Jo/-PI-7/-OJ	4 (0,5)

II. Характеристика основных специфичных для системной склеродермии аутоантител

Антицентромерные антитела были описаны более 30 лет назад [40]. Аутоантигенами-мишенями являются 6 центромерных нуклеопротеинов (обозначаемых буквами от А до F), из которых пептид В (CENR-B) — ДНК-связывающий белок молекулярной массой 80 кДа — относится к основным аутоантигенам, реагирующим практически со всеми АЦА-позитивными сыворотками [41]. В среднем частота выявления АЦА у больных ССД составляет 16–39% и варьирует в разных этнических группах. Примерно 30% европеоидов позитивны по АЦА, в то время как среди афроамериканцев и тайваньцев эта частота ниже [42, 43]. У заболевших ССД в детском возрасте частота АЦА значительно ниже (8%), чем у заболевших в подростковом возрасте и у взрослых [44]. При других системных РЗ эти аутоАТ практически не встречаются, за исключением болезни Шегрена (БШ). АЦА также выявляются при первичном билиарном циррозе и — редко — у здоровых пожилых людей [45, 46]. В реакции НИФ (на Нер-2) эти аутоАТ имеют типичное свечение в виде четко очерченных точечных крапинок, равномерно распределенных в ядре (см. рисунок, а). Диагностическая специфичность АЦА составляет 97–99% [23, 47]. У лиц, позитивных по АЦА, болезнь имеет определенные особенности, позволяющие говорить об особом клинико-иммунологическом субтипе ССД. Характерен дебют заболевания с синдрома Рейно. Между появлением синдрома Рейно и возникновением других проявлений болезни проходит от 3 до 9–10 лет. Первым не-Рейно симптомом часто бывает отек кистей. Впоследствии формируется лимитированная форма болезни с ограниченным поражением кожи кистей, стоп и лица. Практически не развиваются склеродермический почечный криз (СПК) или интерстициальное поражение легких (ИПЛ), поэтому АЦА рассматриваются как «протективные» для прогрессирующего легочного фиброза и острой склеродермической почки. Типично развитие дигитальных ишемических язв, частота развития которых колеблется от 40–60% у европеоидов и африканцев и только в 11–17% случаев осложняет течение болезни у японцев. Этот вариант ССД отличается длительным и относительно благоприятным течением. На поздних стадиях болезни примерно в 10% случаев диагностируется ЛАГ, которая и является основной причиной смерти при этом субтипе болезни.

Отмечена ассоциация между наличием АЦА и носительством человеческих лейкоцитарных антигенов — HLA (human leukocyte antigen) -DR1, -DR4, -DR8, -DR11 и -DQ7 (DQB1*0301) [48, 49]. Недавно был определен новый генетический маркер, не связанный с HLA, в полиморфизмах фактора некроза опухоли (ФНО), а именно — аллели ФНО-863А и ФНО-1031С [50]. Эти данные указывают на иммуногенетическую обусловленность антительного ответа или клинического субтипа ССД [50].

Антитопоизомеразные аутоантитела. Существует ряд гипотез относительно аутоантигенов, являющихся мишенью для образования аутоАТ и объясняющих возможную патогенетическую роль специфичных для ССД аутоАТ. В качестве возможного аутоантигена рассматривается топоизомераза 1 [51]. Этот внутриядерный фермент высвобождается в процессе клеточного апоптоза и обладает способностью связываться с поверхностью фибробластов. Топоизомераза 1 на поверхности фибробластов мо-

жет быть обнаружена по реагированию с антителами из сывороток больных ССД. В условиях *in vitro* комплекс топоизомеразы 1 с соответствующим антителом, связанный с поверхностью фибробласта, стимулирует адгезию и активацию культивируемых совместно моноцитов. Полагают, что активированные мононуклеары выделяют цитокины, которые, в свою очередь, локально стимулируют фибробласты к секреции профиброзных медиаторов [52]. Подтверждением этой теории служит взаимосвязь (в 100% случаев) АТА с аутоАТ к фибробластам при ССД.

При НИФ (на Нер-2) АТА обычно дают крапчатый тип свечения в высоких титрах — более чем 1/320 (см. рисунок, б). ДС АТА для ССД высока (97–100%) при сравнении со здоровым контролем и с пациентами с другими системными воспалительными РЗ при использовании метода ДИД [53]. Специфичность зависит от метода и снижается при использовании ИФА. В среднем частота выявления антител составляет 10–40% и зависит от географического региона и расы [19, 34, 39]. Так, во Франции АТА при ССД выявляют у 35% больных, в Японии — у 27%, в США среди белых — у 20% и среди афроамериканцев — в 11% случаев [43, 54, 55]. В другом исследовании получены сходные данные. Так, во Франции частота выявления АТА была достоверно выше, а АРНКП III — ниже, чем в США [56]. В Японии 31% больных, позитивных по АТА, имеют лимитированную форму болезни [34]. В США 18% больных с лимитированной формой позитивны по АТА [33]. В более поздней работе было показано, что в США у 65% АТА-позитивных больных встречается диффузная форма, что достоверно выше, чем у АТА-позитивных больных из Франции (38%) [56].

АТА ассоциируются с HLA-DRB1, -DQB1 и -DPB1 [57, 58]. Среди этих антигенов носительство HLA-DRB1*1104 характерно для всех этнических групп (включая японскую) и встречается у 65% АТА-позитивных больных и только у 8% АТА-негативных. Носительство HLA-DRB1*1101 чаще встречалось у белых и афроамериканцев и HLA-DRB1*1502 — у испанцев [6, 59]. АТА встречаются при разных клинических формах ССД, но преимущественно — при диффузной. Примерно 60% больных с диффузной формой болезни АТА-позитивны. Носительство АТА ассоциируется с быстро прогрессирующим течением, развитием распространенного кожного и тяжелого легочного фиброза, рано возникающими дигитальными язвами, высокой летальностью [33, 35, 60]. Склеродермическое поражение кожи у носителей АТА выражено в меньшей степени и протекает медленнее, чем у больных, позитивных по АРНКП III. Позитивность по АТА рассматривается как предиктор развития легочного фиброза и дигитальных язв [35, 39]. Показано, что развитие и прогрессирование ИПЛ характерно практически для всех АТА-позитивных больных ССД, при этом более высокий уровень этих аутоАТ ассоциируется с более тяжелым течением болезни [61]. АТА позитивно коррелируют с кожным счетом и считаются предиктором плохого прогноза при ИПЛ: пациенты с выраженным прогрессирующим легочным фиброзом погибают в среднем через 10 лет от начала процесса в легких.

При персистенции АТА клинические проявления кожного синдрома и ИПЛ были более выражены, чем у больных с исчезновением этих аутоАТ на фоне лечения [31]. Описан случай снижения уровня АТА и их исчезновения на фоне успешного лечения глюкокортикоидами кожного синдрома при ССД, что послужило основанием для

отмены препарата. Однако через 10 мес после отмены терапии АТА появились вновь в высоких титрах параллельно с ухудшением кожного процесса. Этот случай указывает на возможную патогенетическую роль АТА в развитии как болезни, так и ее обострений [62]. Замечено, что пациенты, у которых АТА со временем исчезают, имеют более мягкое течение болезни и лучшую выживаемость [31]. Однако предположение о возможности использовать уровень АТА для оценки тяжести, активности и прогноза ССД в более поздних работах не получило развития и подтверждения.

С использованием самой большой в мире базы данных, включившей около 8 тыс. больных ССД из Европы, была подтверждена уже известная ассоциация определенных аутоАТ с основными клиническими формами болезни и клиническим риском развития определенных органных проявлений [39]. Так, частота выявления основных аутоАТ у больных с диффузной и лимитированной формами болезни существенно различалась. При этом АТА достоверно чаще обнаруживали при диффузной форме болезни по сравнению с лимитированной (61 и 23% соответственно; $p=0,001$). Напротив, АЦА выявлялись у 46,7% больных с лимитированной и только у 6% — с диффузной формой ССД ($p<0,001$). При этом АНФ-позитивность выявлялась с высокой частотой при всех формах болезни. Так, при диффузной форме она составила 92%, при лимитированной — 91%, при других формах — 89%. АТА-позитивные больные с диффузной формой и быстро прогрессирующим кожным синдромом имеют высокий риск развития фатальных осложнений — СПК и поражения сердца. Напротив, АТА-позитивные больные с лимитированной формой и медленным прогрессированием кожного синдрома имеют лучший прогноз и сниженный риск развития СПК и других органных проявлений.

В целом субтип ССД с позитивностью по АТА отличается от других вариантов болезни плохим прогнозом и самой высокой летальностью [21, 63].

Антитела к РНК-полимеразе III высокоспецифичны для ССД — 98–100% [27, 64, 65]. У пациентов с АРНКП III одновременно могут обнаруживаться и менее специфичные АРНКП I и II (которые иногда встречаются при СКВ или перекрестных синдромах). Частота выявления АРНКП колеблется в широких пределах и в среднем составляет 4–6% [66]. Она высока у европеоидов в США и Великобритании (20–25%) и низка во Франции (5%) [67]. В большой японской когорте АРНКП III при ССД выявлялись методом ИФА в 10,7% случаев, при других РЗ — в 1,2% и не выявлялись у здоровых [68]. Эти аутоАТ редко находят у заболевших в детском возрасте (4%). Метаанализ 30 публикаций, включивший более 8,4 тыс. больных ССД из разных центров, выявил колебания по частоте от 0 до 41%. Частота обнаружения АРНКП III зависела от географических факторов. Вероятно, появление этих аутоАТ определяется как генетической предрасположенностью, так и влиянием окружающей среды [67]. Наличие этих аутоАТ ассоциируется с носительством HLA-DRB1*0301.

Этот тип аутоАТ ассоциируется с дебютом в пожилом возрасте, диффузной формой болезни, при которой позитивность по АРНКП III достигает 70–100%, быстро прогрессирующим течением и чаще встречается у мужчин [7, 19]. АРНКП III являются предиктором острого СПК, который развивается в течение 1 года от начала поражения

кожи у 26–43% больных [7, 27, 58]. Клиническая картина ССД у носителей АРНКП III отличается быстрым прогрессированием тяжелого упорного кожного синдрома с формированием контрактур, однако выраженное поражение паренхимы легких развивается нечасто. Не свойственны также ишемические периферические нарушения (дигитальные язвы). При отсутствии поражения почек прогноз при этой форме болезни лучше, чем у носителей АТА. Напротив, сочетание диффузного кожного синдрома и СПК делает курацию этих больных очень затруднительной. Эти антитела ассоциируются с выявлением HLA-DRB1*0301. Десятилетняя выживаемость составляет около 70% [35].

В последние годы появились убедительные данные о том, что позитивность по АРНКП III ассоциируется с повышенной частотой злокачественных новообразований [66, 69, 70]. Как известно, ССД ассоциируется с повышенным риском развития рака по сравнению с популяцией. По данным разных авторов, чаще встречаются солидные раки (легкого, молочной железы, органов желудочно-кишечного и урогенитального тракта, кожи), реже — онкогематология. В одном из метаанализов, посвященном этому вопросу и включившем 7 публикаций (7183 человека), проанализирована стандартизованная частота возникновения (standardized incidence rate, SIR), отражающая отношение наблюдаемой частоты рака к ожидаемой. Оказалось, что у больных ССД повышен риск развития злокачественных опухолей легких, неходжкинских лимфом, гематологических раков и рака молочной железы, для которых SIR составила 3,14 [95% доверительный интервал (ДИ) 2,02–4,89], 2,68 (95% ДИ 1,58–4,56), 2,57 (95% ДИ 1,79–3,68) и 1,09 (95% ДИ 0,86–1,38) соответственно [71]. В других метаанализах подтверждаются данные о повышенном риске развития при ССД рака легкого, печени, системы кроветворения, мочевого пузыря, неходжкинских лимфом и лейкомии и подчеркивается, что у мужчин этот риск выше, чем у женщин [72, 73]. Злокачественные новообразования у больных ССД развиваются в разные сроки — как до, так и после дебюта ССД. Дальнейшие специальные исследования показали, что при ССД у больных раком чаще выявляются АРНКП III. Так, при обследовании более чем 2000 больных ССД частота рака у пациентов с АРНКП III составила 14,2%, в то время как у остальных — 7,1% [70]. У носителей АРНКП III риск возникновения рака повышен в 2 раза по сравнению с носителями других аутоАТ (относительный риск 2,55). При этом рак у носителей АРНКП III развивается в хронологической связи с началом ССД и чаще диагностируется в ранней стадии — в первые 36 мес болезни, а риск развития раннего рака повышается в 6 раз [70]. При позитивности по АРНКП III чаще развивается рак молочной железы, а в ткани опухоли была выявлена усиленная экспрессия нуклеолярной РНК протеиназы [69]. Известны другие примеры выявления активированной РНК протеиназы — при карциноме легких, раке молочной железы и фибробластах, зараженных полиомавирусом. На основании этих ассоциаций было высказано предположение, что субтип больных ССД с раком молочной железы может представлять модель развития паранеопластического аутоиммунитета [69, 70]. Сформулирована гипотеза, согласно которой аутоАТ к опухоли-ассоциированному антигену (мутантная РНК протеиназа III в опухолевой клетке) возникают как противоопухолевый иммунитет и, таким образом, инициируют иммунный ответ к специфическим ми-

шениям в здоровых тканях, способствуя тканевому повреждению. Таким образом, перекрестные иммунные реакции могут возникнуть и быть направленными на аутоантиген, который экспрессируется как мутировавшими клетками опухоли, так и таргетными тканями у лиц с генетической предрасположенностью и, возможно, на фоне влияния особых факторов внешней среды. Согласно этой гипотезе, связывающей онкогенез и аутоиммунитет, субтип больных ССД с раком молочной железы и карциномами легких может представлять собой модель развития паранеопластического иммунитета, т. е. рассматривается как последствие определенного рака, а не этиологически самостоятельное заболевание [74, 75].

Антитела к Th/To встречаются всего у 2–5% больных ССД, но высоко специфичны для ССД (до 99%) и ассоциируются с HLA-DRB1*11. Чаще встречаются у европеоидов и в 80% случаев ассоциируются с лимитированной формой болезни. В отличие от больных с лимитированной формой, позитивных по АЦА, носители антител к Th/To имеют более короткий интервал между началом синдрома Рейно и развитием отека кистей, но развитие дигитальных язв или гангрены не характерно. В то же время у пациентов с этими аутоАТ могут довольно рано развиваться все тяжелые поражения внутренних органов, характерные для болезни, — ЛАГ, ИПЛ или СПК, — поэтому прогноз у них хуже, чем у больных с лимитированной формой без аутоАТ к Th/To. ЛАГ развивается у значительной части больных — в 28–32% случаев [76]. Очень редко эти аутоАТ могут встречаться при РА, СКВ, БШ, ПМ [30].

Антитела к UI РНП при НИФ дают чистый крапчатый тип свечения в высоких титрах, выявляются преимущественно у африканцев, афроамериканцев и лиц восточных национальностей. Больные с антителами к UI РНП часто бывают позитивны и по антителам к Ro/SSA, La/SSB и Sm-антигену [77]. Присутствие антител к UI РНП ассоциируется с чертами СКВ, РА, миозита, и многие больные удовлетворяют критериям смешанного заболевания соединительной ткани [78]. Заболевание начинается в более молодом возрасте, часто подостро, с признаками воспалительной артропатии и миопатии. Синдром Рейно и отек кистей возникают на ранней стадии болезни. Со временем болезнь эволюционирует в типичную ССД, преимущественно лимитированную форму. Поражение внутренних органов менее характерно, чем для других субтипов ССД, однако поражение легких — как ЛАГ, так и ИПЛ — может иметь тяжелое течение. Основная причина смерти больных — ЛАГ.

Антитела к U3РНП (анти-U3РНП) впервые описаны в 1985 г. [79]. Аутоантиген, к которому они вырабатываются, — белок фибрилларин с молекулярной массой 34 кДа. Он представляет собой один из основных компонентов нуклеолярного U3-рибонуклеопротеинового комплекса [80]. При использовании РИФ эти аутоАТ имеют нуклеолярный тип свечения, у больных ССД встречаются в 4–10% случаев [7, 81, 82]. Антифибриллиновые аутоАТ высокоспецифичны для ССД, хотя описаны и у больных СКВ [83]. В США они чаще встречаются у больных-афроамериканцев, чем у европеоидов [7]. У больных ССД, позитивных по анти-U3РНП и принадлежащих к разным этническим группам, имеются определенные клинические различия. По сравнению с японцами у афроамериканцев и европеоидов наличие этих аутоАТ чаще ассоциируется с поражением внутренних органов (ИПЛ, ЛАГ, СПК), и прогноз у этих больных хуже [7, 34, 37]. Анти-U3РНП ассоцииру-

ются с диффузной формой болезни и периферической васкулопатией, включая дигитальную гангрену, а также с поражением мышц. Около 25–33% больных с этими аутоАТ имеют проксимальную мышечную слабость в сочетании как минимум с одним из нижеперечисленных признаков: повышение уровня креатининфосфокиназы, миопатические изменения на электромиограмме и в биоптатах мышц [81, 82]. У больных с анти-U3РНП часто развиваются все характерные для ССД висцериты, включая поражение почек и желудочно-кишечного тракта с псевдообструкцией и мальабсорбцией, а также ЛАГ. Необычное сочетание ЛАГ и СПК встречается только у больных с позитивностью по анти-U3РНП.

Антитела к PM/ScI (около 2% больных) имеют гомогенный нуклеолярный тип свечения, редко обнаруживаются у некавказоидов. Позитивные больные часто имеют в клинической картине воспалительную миопатию на фоне классических проявлений синдрома Рейно и поражения кожи, типичного для лимитированной формы ССД. Около 1/4 больных ССД и миозитом позитивны по этим аутоАТ. Миозит обычно протекает относительно мягко, хорошо отвечая на терапию средними дозами глюкокортикоидов. Тяжелое поражение внутренних органов не характерно, поэтому прогноз благоприятный. [84].

Антитела к Ku (анти-Ku) впервые были описаны 20 лет назад у больных ССД в сочетании с ПМ и позитивных по антителам к PM/SSc [85]. В последующем эти аутоАТ изредка обнаруживались и при других системных заболеваниях соединительной ткани — у больных СКВ и у больных с такими перекрестными синдромами, как СКВ/ПМ или СКВ/ССД/ПМ [86]. В группе из 14 больных, позитивных по анти-Ku, 85% имели черты ССД [87]. Более поздние исследования подтвердили ассоциацию анти-Ku с поражением мышц при ССД [88].

Обобщая изложенные данные, можно заключить, что каждое из аутоАТ в отдельности обнаруживается у небольшого числа больных с определенной клинической картиной, характером течения ССД, прогнозом и имеет четкие генетические ассоциации. Наиболее изученные клинико-иммунологические субтипы суммированы в табл. 4. Очевидно, что определение специфичных для ССД аутоАТ очень важно для оценки риска развития органных проявлений и прогноза. При изучении исходов ССД было показано, что летальность от всех причин за 15 лет различалась у больных с разными типами аутоАТ. Так, у носителей АТА она составила 57%, АЦА — 78%, анти-UIРНП — 78% и АРНКП III — 93% [21].

При клинической трактовке показателей нужно учитывать, что все аутоАТ не имеют стопроцентной чувствительности или специфичности в отношении органных патологий. Поэтому необходимо динамическое наблюдение для выявления поражения внутренних органов, несмотря на наличие «протективных» в отношении прогноза аутоАТ. Определение аутоАТ имеет в основном качественное значение, поэтому количественное измерение не имеет клинического применения, так как повторное определение аутоАТ малоинформативно.

Насколько клинические различия между подгруппами отражают патогенетические различия иммунной дисрегуляции, остается пока неясным. О связи склеродермических аутоАТ с патогенезом свидетельствует тот факт, что их циркуляция в крови ассоциируется с изменениями уровней циркулирующих в плазме цитокинов. Оказалось, что

Таблица 4 Частота выявления «склеродермических» аутоАТ и основные клинические ассоциации

Тип аутоАТ	Частота, %	Клинические ассоциации
АЦА	16–39	ЛАГ без фиброза легких, первичный билиарный цирроз, протективный для легочного фиброза и острого склеродермического криза
АТА	9–39	Чаще при диффузной форме, легочный фиброз, выраженные дигитальные язвы, высокая летальность
Анти-РНК-полимеразы	4–25	Диффузная форма, острый склеродермический криз (до 45% больных), рак
Анти-Th1To	1–7	Легочный фиброз, ЛАГ
Анти-U3RNP	1–6	Тяжелое течение болезни, вовлечение мышц, ЛАГ (плохой прогноз)
Анти-PM/Sci	1–6	Перекрестный синдром с ПМ/ДМ или с РА, легочный фиброз
Анти-Ku	1–3	Поражение мышц и суставов
Анти-U1RNP	5–35	Перекрестные синдромы

у больных с разными аутоАТ цитокиновый профиль был различным. В частности, только у больных с АТА отмечено повышение уровня интерлейкина 8 (ИЛ8), и только при позитивности по АЦА был повышен уровень ИЛ5. При этом больные обеих подгрупп имели повышение уровней интерферона γ и ИЛ10. Для всех больных было характерно повышение концентрации в сыворотке ФНО α и ИЛ6, а также уменьшение содержания ИЛ17 и ИЛ23, при этом у позитивных по АРНКП III не было дисбаланса между Th1/Th2-цитокинами, который наблюдался у позитивных по АТА и АЦА [89].

III. Роль специфичных аутоантител в диагностике системной склеродермии

Известно, что имеется прямая связь между прогнозом и сроками установления диагноза ССД и/или выявления органических поражений. Начальные этапы болезни потенциально обратимы, поэтому ранняя стадия ССД наиболее перспективна в плане предотвращения фиброза. В то же время гетерогенность клинических форм и полиморфизм клинической картины затрудняют своевременную диагностику ССД. Например, синдром Рейно – маркер ССД, который встречается у 90–95% больных, – длительно протекает изолированно, за много лет предшествуя развитию других клинических проявлений болезни, особенно при лимитированной форме. Специальные исследования показали, что наличие АНФ и специфических аутоАТ является независимым предиктором развития ССД при болезни Рейно [38]. При этом у пациентов с феноменом Рейно, имеющих ССД-специфические аутоАТ и микроангио-

патию (выявленную при капилляроскопическом исследовании), вероятность развития ССД повышалась в 60 раз. При длительном наблюдении почти у 80% таких пациентов развивалась ССД. Напротив, отсутствие этих параметров практически исключает развитие ССД у лиц с феноменом Рейно. Длительные проспективные наблюдения и современные диагностические возможности позволили разработать новые, более чувствительные критерии ССД [90]. Нужно подчеркнуть, что впервые в критерии диагностики ССД включены иммунологические параметры – специфические аутоАТ (табл. 5).

Важно, что специфичные для ССД аутоАТ появляются уже на самых ранних стадиях – еще до развернутой клинической картины болезни (в частности, при «изолированном» синдроме Рейно), поэтому их определение имеет диагностическое значение на всех этапах болезни, включая ранний. Подозрение на раннюю ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеется феномен Рейно, особенно в сочетании с отечностью кистей, даже если отечность возникает непостоянно. Такому больному необходимо определить в сыворотке крови АНФ. Феномен Рейно, отек кистей и позитивный результат теста на АНФ расцениваются как обоснование более глубокого обследования, включающего, в первую очередь, консультацию ревматолога и определение АТА (Scl-70), АЦА и АРНКП-III, а также видеокapилляроскопию ногтевого ложа (выявляющую расширенные капилляры, уменьшение числа капилляров и другие типичные признаки склеродермической микроангиопатии). При обнаружении как минимум одного из этих предикто-

Таблица 5 Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR 2013 г. [90]

Параметры (items)	Варианты признаков (subitems)	Баллы
Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов		9
Утолщение кожи пальцев (только больший счет)	Отек пальцев	2
	Все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов	4
Дигитальная ишемия (только больший счет)	Язвочки	2
	Рубчики	3
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения		2
ЛАГ и/или ИПЛ		2
Феномен Рейно		3
Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)		3

Примечание. ACR – Американская коллегия ревматологов, EULAR – Европейская антиревматическая лига.

ров ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей устанавливается диагноз ранней склеродермии, и он обязательно должен находиться под наблюдением ревматолога. В план ведения такого больного ревматолог включает дополнительные исследования для своевременного выявления патологии внутренних органов.

Новые критерии оказались более чувствительными на всех стадиях ССД. Наш собственный опыт применения этих критериев показал, что они позволяют выявлять ССД на более ранних стадиях болезни, чем старые критерии (табл. 6). Из табл. 6 видно, что чувствительность новых критериев оставалась на уровне 0,9 на всех, в том числе самых ранних, сроках болезни, в то время как критерии ACR 1980 г. позволяли установить диагноз ССД только половине пациентов с давностью болезни до 1 года [91]. Специфичность новых критериев в нашей когорте больных составила 100%.

Аналогичная чувствительность критериев ACR/EULAR 2013 г. отмечалась и испанскими авторами, несмотря на то что изучаемая популяция включала только пациентов с лимитированной формой заболевания ($n=283$) [92]. Интересным оказался тот факт, что в представленном исследовании среди пациентов, соответствующих новым критериям, более часто наблюдалась ЛАГ ($p=0,05$) и выявлялись АЦА ($p=0,03$). За 12 ± 9 лет наблюдения в изучаемой группе умерло 63 (22%) пациента, преимущественно вследствие тяжелой ЛАГ, из них 25 не соответствовали критериям ACR 1980 г. Таким образом, новые критерии дают возможность диагностировать лимитированную ССД с маломанифестными проявлениями, которая при длительном течении может приводить к развитию ЛАГ, что позволит существенно улучшить прогноз за счет своевременного выявления повышения давления в легочной артерии при регулярном наблюдении пациентов.

IV. Аутоантитела к поверхностным клеточным (мембранным) и внеклеточным антигенам

Эти аутоАТ направлены против антигенов, экспрессирующихся на поверхности различных клеток, в частности, фибробластов и эндотелиальных клеток, а также против матричных металлопротеиназ (ММП), различных ростовых факторов и других внеклеточных антигенов. Предполагается, что подобные аутоАТ имеют патогенетическое значение, поскольку способны активировать сигнальные внутриклеточные пути, вовлеченные в фиброз и сосудистое повреждение при ССД. Обладая низкой специфичностью при ССД, они встречаются часто (в 20–100% случаев) и не всегда имеют определенные клинические ассоциации.

Антитела к рецептору фактора роста тромбоцитарного происхождения. Предполагается стимуляторный про-фиброзный эффект антител к РТФР, поскольку их связывание с лигандом приводит к активации фибробластов и последующей гиперпродукции реактивных кислородных радикалов (РКР), которые, в свою очередь, поддерживают фибробласты в состоянии активации, стимулируя пролиферацию клеток и синтез компонентов внеклеточного матрикса [93]. Авторы обнаружили антитела к РТФР у всех больных ССД, но не у здоровых лиц, больных СКВ, РА, идиопатическим легочным фиброзом и первичным феноменом Рейно. Интересно, что на фоне В-клеточной деплеции после лечения ритуксимабом в коже больных ССД подавлена фосфорилиция ТФР, что может косвенно отражать «отмену» агонистического эффекта аутоАТ к ТФР [94].

Таким образом, стимуляторным аутоАТ против РТФР может быть присуща патофизиологическая роль в стимуляции коллагенообразования, и эти антитела могут быть примером связи между иммунными нарушениями и развитием фиброза. Однако данные о высокой специфичности и ассоциации с нарушенной сигнальной активностью этих аутоАТ остаются противоречивыми и не получили подтверждения в других работах. Поэтому их роль в патогенезе ССД требует уточнения. Следует добавить, что в более поздних работах на больших группах больных частота выявления аутоАТ к ТФР оказалась невысокой и составляет около 6% [95–97].

Антиэндотелиальные антитела (АЭАТ) обнаруживаются у 25–85% больных ССД, но они выявляются и при других РЗ. Известно, что при ССД циркуляция АЭАТ ассоциируется с выраженными сосудистыми нарушениями – тяжелым синдромом Рейно, дигитальными рубчиками и язвами, легочной гипертензией, а также с легочным фиброзом. Высокие титры АЭАТ ассоциировались с тяжелой микроангиопатией по данным капилляроскопии [98–101]. Полагают, что после связывания аутоАТ с поверхностью эндотелия начинаются процессы активации микрососудистых эндотелиальных клеток и, возможно, развитие антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [102]. Под действием АЭАТ на поверхности эндотелиальных клеток усиливается экспрессия молекул адгезии (ICAM1, VCAM1, Е-селектина), а в результате активации повышается продукция ИЛ1 [103]. Эти изменения способствуют инфильтрации мононуклеарными клетками в участках тканевого повреждения, а также индуцируют апоптоз эндотелиальных клеток. Вероятно, именно развитие апоптоза эндотелиальных клеток и приводит к запуску фиброзирующего процесса, характерного для ССД. Так, сыворотка больных ССД, содержащая АЭАТ, при добавлении в культуру эндотелиальных клеток стимулирует их апоптоз, а супернатант культуры увеличивает продолжительность жизни фибробластов и индуцирует миофибробластную дифференцировку, а также продукцию коллагена [104]. Антиген, к которому синтезируются АЭАТ, до сих пор не определен. Полагают, что молекулярной мишенью (аутоантигеном) для АЭАТ на эндотелиальных клетках является топоизомераза 1, возможно с экспрессией неопептидов. Известно также, что центромерный антиген В может экспрессироваться на клеточной поверхности, что делает реальной антитело-опосредованную индукцию апоптоза. Показано связывание АЭАТ с ядерным центромерным протеином В (CENTR-B) [105]. В связи с этим интересно отметить, что S.S. Ahmed и соавт. [106] обнаружили два различных субтипа АЭАТ у больных ССД, позитивных по АТА и АЦА. В экспериментах этих авторов сыворотка больных ССД, содержащая АЭАТ, индуцирует экспрессию генов апоптоза в дермальных эндотелиальных клетках (с соответствующим повы-

Таблица 6 Частота выявления ССД в разные сроки болезни с применением двух вариантов критериев

Давность ССД	Критерии ACR/EULAR 2013 г.	Критерии ACR 1980 г.	P
От 6 мес до 1 года ($n=29$)	26/89,7%	16/55%	0,033
От 6 мес до 3 лет ($n=92$)	80/87%	56/61%	0,0001
> 3 лет($n=210$)	193/92%	160/76%	0,0000

шением активности каспазы 3) и реэкспрессию фибриллина 1 на эндотелиальных клетках.

Нельзя исключить, что образование АЭАТ может быть эпифеноменом, следующим за клеточной смертью. В то же время возможное патогенетическое значение АЭАТ подтверждается новыми данными. Так, недавно показано, что иммуноглобулины (IgG) больных ССД и СКВ с ЛАГ и позитивных по АЭАТ (в отличие от негативных больных и здоровых лиц) при добавлении в культуру umbilical-ных венозных эндотелиальных клеток человека вызывали повышение экспрессии на поверхности этих клеток молекул адгезии (ICAM1 и VCAM1) и Е-селектина, а также повышение синтеза ИЛ6, ИЛ8 и СС-хемокинового лиганда 2 (CCL2). Это означает, что, перестраивая эндотелиальные клетки на проадгезивное и провоспалительное состояние IgG, АЭАТ могут играть патогенетическую роль, индуцируя воспалительные повреждения эндотелия — ключевой момент в инициации и прогрессировании ЛАГ [107]. С этими результатами согласуются данные S.I. Wolf и соавт. [108], показавших, что у больных диффузной ССД в 32% случаев и лимитированной ССД в 39% выявляются аутоАТ к ICAM-1. Добавление очищенных аутоАТ к ICAM1 в культуру umbilical-ных эндотелиальных клеток стимулировало повышение образования РКР (в 2,5 раза) и значительное усиление экспрессии ICAM1. Авторы полагают, что АЭАТ от больных ССД вызывают провоспалительную активацию эндотелиальных клеток и не только являются маркером болезни, но и участвуют в ее прогрессировании. Они постулируют, что одним из специфических эндотелиальных поверхностных аутоантигенов являются ICAM1.

Антитела к фибробластам (АФА) обнаруживаются у 26–58% больных ССД. Наличие АФА при ССД строго ассоциируется с позитивностью по АТА и легочным фиброзом. Связывание АФА с поверхностью фибробластов стимулирует в них усиленную продукцию профиброзных и проангиогенных хемокинов, что может прямо или косвенно влиять на процесс фиброобразования [109]. Взаимодействуя *in vitro* с поверхностными молекулами фибробластов, АФА стимулируют продукцию ИЛ1 и ИЛ6, т. е. фибробласты приобретают провоспалительный фенотип [110]. Было показано, что аутоантигеном-мишенью для АФА является альфа-энолаза [111]. Связывание АФА с фибробластами может также стимулировать выработку металлопротеиназ и деградацию матрикса, потенцируя тканевое воспаление [112]. Известно также, что дермальные фибробласты больных ССД в культуре выделяют повышенные количества эндотелина 1 по сравнению со здоровыми, что может иметь значение для развития синдрома Рейно или ЛАГ [113].

Недавно в сыворотках больных ССД обнаружили функционально активные агонистические **аутоантитела к рецептору I типа ангиотензина II** (angiotensin II receptor type 1 — R1AII) и **рецептору типа А эндотелина** (РТАЭ) [114]. Полагают, что они индуцируют профиброзный ответ фибробластов [114]. Эти аутоАТ также коррелировали с сосудистыми проявлениями и плохим прогнозом болезни. Дальнейшее изучение показало, что R1AII и РТАЭ экспрессируются на поверхности периферических мононуклеаров человека (моноцитов, Т- и В-клеток), однако их экспрессия была снижена у больных ССД по сравнению со здоровыми людьми и снижалась на протяжении болезни. Фракция IgG от больных ССД, позитивная по обоим аутоАТ, стимулировала периферические мононуклеары к более выраженному

синтезу ИЛ8 и CCL18 по сравнению со здоровым контролем. Эти эффекты существенно подавлялись при использовании селективных антагонистов R1AII и РТАЭ. Индукция ИЛ8 при ССД была более выраженной на ранней стадии болезни, а высокие концентрации CCL18 ассоциировались с легочным фиброзом и сосудистыми осложнениями [115]. Авторы полагают, что снижение экспрессии этих белков на мононуклеарах при ССД, профиброзный и провоспалительный эффект аутоантител к этим рецепторам и ассоциация этих изменений с клиническими проявлениями свидетельствуют об их участии в антиело-индуцированной активации, опосредованной через R1AII и РТАЭ, иммунных клеток, которая может быть одним из механизмов патогенеза ССД. АутоАТ, направленные против R1AII и РТАЭ, ассоциируются с ведущими чертами ССД — васкулопатией, воспалительными и фиброзными нарушениями, что позволяет думать об их участии в патогенезе болезни. Фракция IgG от больных ССД, позитивных по R1AII и РТАЭ, *in vitro* активировала эндотелиальные клетки человека (микрососудистого происхождения), в результате чего повышались уровни провоспалительного ИЛ8 и VCAM1. Более того, активация клеток эндотелия сопровождалась усилением миграции нейтрофилов через эндотелиальный слой и активацией РКР. В то же время у эндотелиальных клеток снижалась способность к заживлению ран. Фракция IgG от больных ССД стимулировала фибробласты (как здоровых, так и больных) к выработке коллагена I типа. Все обнаруженные эффекты отсутствовали при применении IgG здоровых доноров [116]. Результаты этих работ представляют интерес как для обоснования патогенетической роли аутоАТ к R1AII и РТАЭ при ССД, так и для выбора новой мишени терапевтического воздействия.

АутоАТ к внеклеточным антигенам также могут участвовать в развитии ССД. Обсуждается, в частности, патогенетическое значение антител к фибриллину 1 и ММП. Воздействие антител к фибриллину 1 на фибробласты *in vitro* приводит к активации клеток через путь, зависимый от трансформирующего фактора роста β (ТФР β ; Smad3), и приобретению ими профиброзного «склеродермического» фенотипа, увеличивая продукцию компонентов внеклеточного матрикса. Больные ССД также имеют повышенные уровни антител к ММП1 и ММП3 — ферментам, участвующим в деградации межклеточного матрикса [117]. Подавляя активность ММП, они способствуют избыточному фиброобразованию. Уровни антител ММП в крови больных ССД коррелируют с тяжестью кожного и висцерального фиброза.

К неспецифическим для ССД, но, по-видимому, участвующим в генезе склеродермической васкулопатии, относят антитела к фосфолипидам, к тканевому активатору плазминогена и др. Фосфатидилсерин-зависимые антитела к тромбину (из группы АФА) активируют тромбоциты, их уровень в крови коррелирует с молекулярными маркерами активации тромбоцитов. Клинически циркуляция антител к фосфолипидам ассоциируется с артериальными тромбозами и периферическими трофическими нарушениями при ССД. Частота и клинические корреляции антифосфолипидных аутоАТ были изучены у 940 больных ССД. У 24% из них был обнаружен один или более типов антифосфолипидных аутоАТ. IgG антитела к кардиолипинам (АКЛ) ассоциировались с ЛАГ, особенно при высоких титрах, а также с ИПЛ, в том числе осложненной легочной гипертензией и дигитальными язвами. По-видимому, нару-

шение функции эндотелия и тромбозы мелких сосудов могут иметь значение в патогенезе болезни [118].

Клиническое значение неантиядерных аутоАТ, таких как АКЛ, антитела к ТФР, АЭАТ и др., требует дальнейшего изучения.

В последние годы продолжают изучаться многочисленные новые мишени для аутоАТ, как ядерные, так и неядерные [119]. Так, у небольшого числа больных ССД, в частности у японцев и в американской популяции, обнаружены антитела к RuvBL1/2, которые ассоциировались с умеренно повышенными титрами в РНИФ и имели крапчатый тип свечения [120]. Поиски аутоантигена с помощью очистки, масс-спектрометрии и дальнейшей оценки с помощью иммуноблота привели к идентификации комплекса, включающего два компонента — RuvBL1 (pontin) и RuvBL2 (perlin). Эти устойчивые эукариотические белки участвуют во многих клеточных процессах, включая транскрипцию, восстановление ДНК и образование мелких нуклеолярных РНП. Частота выявления составила 1–2%. Преобладали мужчины и больные с диффузной формой болезни; у половины больных, позитивных по этим аутоАТ, имелся перекрестный синдром с ПМ [119]. В исследовании Y. Natsuguchi и соавт. [121] у больных с ССД описана ассоциация ЛАГ с антицентриолярными аутоАТ, и авторы предполагают использовать этот тип аутоАТ для идентификации более однородной группы больных ССД и оценки прогноза. Как патогенетические детерминанты ССД и маркеры прогрессирования рассматриваются аутоАТ к рецепторам эстрогенов α [122]. Примеры поиска новых аутоАТ могут составить предмет отдельного обзора литературы, они отражают активный процесс изучения патогенеза ССД и попыток подойти к созданию новых вариантов таргетной терапии при этом тяжелом страдании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343–487 [Guseva NG. Systemic sclerosis. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue disease]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343–487].
2. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557–67. doi: 10.1172/JCI31139
3. Hunzelmann N, Brinckmann J. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69 Suppl 1:i52–56. doi: 10.1136/ard.2009.117119
4. Cipriani P, Marrelli A, Liakouli V, et al. Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:641–6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.016
5. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):42–54. doi: 10.1038/nrrheum.2011.149
6. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:723–32. doi: 10.1097/01.bor.0000144760.37777.f
7. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35–42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
8. Walker JG, Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6):580–91. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282e7d8f9
9. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet ME. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:276–81. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.016
10. Bosello S, De Luca G, Tulusso B, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. 2011;10(10):624–30. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.013
11. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol*. 1989;44:93. doi: 10.1016/S0065-2776(08)60641-0
12. Mierau R, Moizadeh P, Riemekasten G, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R172. doi: 10.1186/ar3945
13. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:315179. doi: 10.1155/2014/315179. Epub 2014 Apr 27.
14. Gabrieli A, Svegilati S, Moroncini G. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:640–5. doi: 10.1016/j.coi.2007.11.004
15. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. P. 1590–624.
16. Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. Autoantibodies. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V.; 2007.
17. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2010;(5):5–9 [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Modern technologies and perspectives of the laboratory diagnosis of rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;(5):5–9 (In Russ.)].

Заключение

Установлено, что «склеродермические» аутоАТ имеют значение как серологические маркеры определенных клинических субтипов и относятся к убедительным предикторам течения и исхода болезни. Специфичные для ССД аутоАТ появляются на самом раннем этапе заболевания, до развернутой клинической картины болезни. Раннее, до развития выраженного фиброза жизненно важных органов, установление диагноза позволяет своевременно определить правильную терапевтическую тактику, поэтому раннее обнаружение болезнь-специфических аутоАТ имеет большое практическое значение. В связи с их диагностической значимостью и включением в новые классификационные критерии ССД важно внедрить в рутинную клиническую практику определение АЦА, АТА и АРНКП III. Определение антител к РНК-протеиназе III имеет особое значение в связи с важностью выделения особого субтипа ССД, потенциально имеющего плохой прогноз, в том числе в связи с повышенной частотой развития рака. Представляется целесообразным при формулировке диагноза ССД указывать позитивность по основным «склеродермическим» аутоАТ.

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.

18. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol.* 2010;37:42-53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x
19. Reveille JD, Solomon DH. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anti-centromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):399-412. doi: 10.1002/art.11113
20. Harvey G, Black C, Maddison P, McHugh N. Characterization of antinucleolar antibody reactivity in patients with systemic sclerosis and their relatives. *J Rheumatol.* 1997;24:477-84.
21. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(2):112-6. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238
22. Bonroy C, Smith V, van Steendam K, et al. The integration of the detection of systemic sclerosis-associated antibodies in a routine laboratory setting: comparison of different strategies. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(11):2151-60. doi: 10.1515/ccclm-2013-0211
23. Villalta D, Imbustaro T, Di Giovanni S, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.005
24. Villalta D, Morozzi G, Tamponio M, et al. Antibodies to fibrillar-in, PM-Scl and RNA polymerase III detected by ELISA assays in patients with systemic sclerosis. *Clin Chim Acta.* 2010;411(9-10):710-3. doi: 10.1016/j.cca.2010.01.037
25. Moineadeh P, Riemekasten G, Wang Y, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R172. doi: 10.1186/ar3495
26. Fanning GC, Welsh KI, Bunn C, et al. HLA associations in three mutually exclusive autoantibody subgroups in UK systemic sclerosis patients. *Br J Rheumatol.* 1998;37:201-7. doi: 10.1093/rheumatology/37.2.201
27. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:709-35. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70297-0
28. Hudson M, Satoh M, Chan JY, et al. Prevalence and clinical profiles of «autoantibody-negative» systemic sclerosis subjects. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6 Suppl 86):S127-32.
29. Salazar GA, Assassi S, Wigley F. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014, Nov 28. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.11.006. [Epub ahead of print].
30. Mahler M, Satoh M, Hudson M, et al. Autoantibodies to the Rpp25 component of the complex are the most common antibodies in patients with systemic sclerosis without antibodies detectable by widely available commercial tests. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1334-43. doi: 10.3899/jrheum.131450
31. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, et al. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1074-84. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1074::AID-ANR18>3.0.CO;2-E
32. Tanahashi K, Sugiura K, Muro Y, Akiyama M. Disappearance of circulating autoantibodies to RNA polymerase III in a patient with systemic sclerosis successfully treated with corticosteroid and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Jun 10. doi: 10.1111/jdv.12512 [Epub ahead of print].
33. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlation and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:196-20. doi: 10.1002/art.1780310207
34. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:75-83. doi: 10.1002/art.1780370111
35. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, et al. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:534-40. doi: 10.1093/rheumatology/keg170
36. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1363-73. doi: 10.1002/art.10977
37. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):487-95. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08392.x
38. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis *Arthritis Rheum.* 2008;58:3902-12. doi: 10.1002/art.24038
39. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901
40. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:1627-31. doi: 10.1073/pnas.77.3.1627
41. Earnshaw WC, Machlin PS, Bordwell BJ, et al. Analysis of anti-centromere autoantibodies using cloned autoantigen CENP-B. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:4979-83. doi: 10.1073/pnas.84.14.4979
42. McNeillage LJ, Youngchayud U, Whittingham S. Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1989;32:54-6. doi: 10.1002/anr.1780320109
43. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:332-4. doi: 10.1053/sarh.2001.20268
44. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3971-8. doi: 10.1002/art.22207
45. Makinen D, Fritzler M, Davis P, Sherlock S. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum.* 1983;26:914-7. doi: 10.1002/art.1780260714
46. Lee SL, Tsay GJ, Tsai RT. Anticentromere antibodies in subjects with no apparent connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:586-9. doi: 10.1136/ard.52.8.586
47. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004
48. McHugh NJ, Whyte J, Artlett C, et al. Anti-centromere antibodies (ACA) in systemic sclerosis patients and their relatives: a serological and HLA study. *Clin Exp Immunol.* 1994;96:267-74. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06552.x
49. Genth E, Mierau R, Genetzky P, et al. Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 1990;33:657. doi: 10.1002/art.1780330508
50. Sato H, Lagan AL, Alexopoulou C, et al. The TNF-863A allele strongly associates with anticentromere antibody positivity in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2004;50:558-64. doi: 10.1002/art.20065
51. Henault J, Tremblay M, Clement I, et al. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3265-74. doi: 10.1002/art.20515
52. Henault J, Robitaille G, Senecal JL, Raymond Y. DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of antitopoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:963-73. doi: 10.1002/art.21646
53. Basu D, Reveille JD. Anti-scl-70. *Autoimmunity.* 2005;38:65-72. doi: 10.1080/08916930400022947
54. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence incidence and survival characteristics of systemic sclerosis in a

- large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2246-55. doi: 10.1002/art.11073
55. Bardoni A, Rossi P, Salvini R, et al. Autoantibodies to RNA-polymerase in Italian patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:301-8.
 56. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, et al. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2007;34(1):104-9.
 57. Reveille JD, Durban E, MacLeod-StClair MJ, et al. Association of amino acid sequences in the HLAQB1 first domain with antitopoisomerase I autoantibody response in scleroderma (progressive systemic sclerosis). *J Clin Invest.* 1992;90:973-80. doi: 10.1172/JCI115974
 58. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest.* 1993;92:1296-301. doi: 10.1172/JCI116703
 59. Assassi S, Arnett FC, Reveille JD, et al. Clinical, immunologic and genetic features of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2031-7. doi: 10.1002/art.22647
 60. Scussell-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features of diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:154-67. doi: 10.1097/00005792-200203000-00005
 61. Perera A, Fertig N, Lucas M, et al. Clinical subset, skin thickness, progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase antibody. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2740-6. doi: 10.1002/art.22747
 62. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Re-emergence of anti-topoisomerase I antibody with exacerbated development of skin sclerosis in a patient with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:142-4. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.032
 63. Silver RM, Bolster MB, Medsger TA Jr. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions: a Textbook of Rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. P. 1633-80.
 64. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2425-32. doi: 10.1002/art.21232
 65. Santiago M, Baron M, Hudson M, et al. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol.* 2007;34:1528-34.
 66. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R211. doi: 10.1186/ar3544
 67. Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2014 Feb;66(2):407-17. doi: 10.1002/art.38219
 68. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology.* 2009;48(12):1570-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep290
 69. Shah AA, Rosen A, Hummers L, et al. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase i/iii antibodies. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2787-95.
 70. Moizadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R53. doi: 10.1186/ar4486
 71. Zhang JQ, Wan YN, Peng WJ, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013 Oct;37(5):523-7. doi: 10.1016/j.canep.2013.04.014
 72. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013;65(7):1913-21. doi: 10.1002/art.37969
 73. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):143-54. doi: 10.1093/rheumatology/kes303
 74. Shan AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2015;67(2):317-26. doi: 10.1002/art.38928
 75. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343:152-7. doi: 10.1126/science.1246886
 76. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, et al. A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibodypositive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48:203-9. doi: 10.1002/art.10760
 77. Ihn H, Yamane K, Yazawa N, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:383-7. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00961.x
 78. Asano Y, Ihn H, Yamane K, et al. The prevalence and clinical significance of anti-U1 RNA antibodies in patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol.* 2003;120:204-10. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12028.x
 79. Lischwe MA, Ochs RL, Reddy R, et al. Purification and partial characterization of a nucleolar scleroderma antigen (Mr = 34,000; pI, 8.5) rich in NG,NG-dimethylarginine. *J Biol Chem.* 1985;260:14304-10.
 80. Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, et al. Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma). An immunogenetic, serologic, and clinical analysis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1151-60. doi: 10.1002/art.1780390712
 81. Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM. Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:1157-62. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1157
 82. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1112-8. doi: 10.1002/art.24409
 83. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5:80-93.
 84. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, et al. Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheum.* 2014;66(6):1608-15. doi: 10.1002/art.38428
 85. Mimori T, Akizuki M, Yamagata H, et al. Characterization of a high molecular weight acidic nuclearprotein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J Clin Invest.* 1981;68:611-20. doi: 10.1172/JCI110295
 86. Takeda Y, Dynan WS. Autoantibodies against DNA double-strand break repair proteins. *Front Biosci.* 2001;6:D1412-22. doi: 10.2741/Takeda
 87. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, et al. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol.* 2002;29:1393-7.
 88. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1282-6. doi: 10.1136/ard.2007.073981
 89. Gourh P, Arnett FC, Shervin Assassi S, et al. Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R147. doi: 10.1186/ar2821
 90. Van den Hoogen F, Khanna D, Franssen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
 91. Конева ОА, Овсянникова ОВ, Старовойтова МН и др. Определение чувствительности новых критериев системной

- склеродермии на российской популяции пациентов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):361-6 [Koneva OA, Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, et al. Assessment of the sensitivity of new criteria for systemic sclerosis in Russian patient population. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):361-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-361-366
92. Carreira P, Carmona L, Joven B. Performance of the old 1980 ACR and the new ACR-EULAR systemic sclerosis (SSC) classification criteria in patients with limited cutaneous SSC. 3rd Systemic sclerosis World Congress. Abstract book. 2014; P. 8.
 93. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:2667-76. doi: 10.1056/NEJMoa052955
 94. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093
 95. Loizos N, Lariccia L, Weiner J, et al. Lack of detection of agonist activity by antibodies to platelet-derived growth factor receptor alpha in a subset of normal and systemic sclerosis patient sera. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1145-51. doi: 10.1002/art.24365
 96. Svegliati S, Cancelli R, Sambo P, et al. Platelet-derived growth factor and reactive oxygen species (ROS) regulate Ras protein levels in primary human fibroblasts via ERK1/2. Amplification of ROS and Ras in systemic sclerosis fibroblasts. *J Biol Chem*. 2005;280:36474-82. doi: 10.1074/jbc.M502851200
 97. Classen JF, Henrohn D, Rorsman F, et al. Lack of evidence of stimulatory autoantibodies to platelet derived growth factor receptor in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1137-44. doi: 10.1002/art.24381
 98. Salojin KV, Le Tonqueze ML, Saraux A, et al. Antiendothelial cell antibodies: a useful markers of systemic sclerosis. *Am J Med*. 1997;102:178-85. doi: 10.1016/S0002-9343(96)00404-4
 99. Pignone A, Scaletti C, Matucci-Cerinic M, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with a vascular involvement and alveolocapillary impairment. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:527-32.
 100. Negi VS, Tripathy NK, Misra R, et al. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 1998;25:461-5.
 101. Hill MB, Phipps JL, Cartwright Renaudineau Y, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999;6:156-60.
 102. Sgonc R, Gruschwitz MS, Boeck G, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2550-62. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2550::AID-ANR24>3.0.CO;2-H
 103. Carvalho D, Savage CO, Black CM, Pearson JD. IgG anti-endothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells *in vitro*: induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines. *J Clin Invest*. 1996;97:111-9. doi: 10.1172/JCI118377
 104. Laplante P, Raymond MA, Gagnon G, et al. Novel fibrogenic pathways are activated in response to endothelial apoptosis: implications in the pathophysiology of systemic sclerosis. *J Immunol*. 2005;174:5740-9. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5740
 105. Servettaz A, Tamby MC, Guilpain P, et al. Anti-endothelial cell antibodies from patients with limited cutaneous systemic sclerosis bind to centromeric protein B (CENP-B). *Clin Immunol*. 2006;120:212-9. doi: 10.1016/j.clim.2006.02.006
 106. Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC, et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2250-62. doi: 10.1002/art.21952
 107. Arends SJ, Damoiseaux JG, Duijvestijn AM, et al. Functional implications of IgG anti-endothelial cell antibodies in pulmonary arterial hypertension. *Autoimmunity*. 2013;46(7):463-70. doi: 10.3109/08916934.2013.812080
 108. Wolf SI, Howat S, Abraham DJ, et al. Agonistic anti-ICAM-1 antibodies in scleroderma: activation of endothelial pro-inflammatory cascades. *Vascul Pharmacol*. 2013;59(1-2):19-26. doi: 10.1016/j.vph.2013.05.002
 109. Fineschi S, Goffin L, Rezzonico R, et al. Antifibroblast antibodies in systemic sclerosis induce fibroblasts to produce profibrotic chemokines, with partial exploitation of toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3913-23. doi: 10.1002/art.24049
 110. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1602-13. doi: 10.1002/art.10361
 111. Terrier B, Tamby MC, Camoin L, et al. Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients bind to {alpha}-enolase and are associated with interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):428-33. doi: 10.1136/ard.2008.104299
 112. Fineschi S, Cozzi F, Burger D, et al. Anti-fibroblast antibodies detected by cell-based ELISA in systemic sclerosis enhance the collagenolytic activity and matrix metalloproteinase-1 production in dermal fibroblasts. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1779-85. doi: 10.1093/rheumatology/kem241
 113. Kawaguchi Y, Suzuki K, Hara M, et al. Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Aug;53(8):506-10. doi: 10.1136/ard.53.8.506
 114. Riemekasten G, Philippe A, Nather M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;70:530-6. doi: 10.1136/ard.2010.135772
 115. Günter J, Kill A, Becker MO, et al. Angiotensin II receptor type 1 and endothelin receptor type A on immune cells mediate migration and the expression of IL-8 and CCL18 when stimulated by autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther*. 2014 Mar 11;16(2):R65. doi: 10.1186/ar4503
 116. Kill A, Tabeling C, Undeutsch R, et al. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 28;16(1):R29. [Epub ahead of print]. doi: 10.1186/ar4457
 117. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, et al. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138:357-63. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02615.x
 118. Morrisroe KB, Stevens W, Nandurkar H, et al. The association of antiphospholipid antibodies with cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6 Suppl 86):S-133-7. Epub 2014 Feb 24
 119. Bussone G, Dib H, Tamby MC, et al. Identification of new autoantibody specificities directed at proteins involved in the transforming growth factor b pathway in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R74. doi: 10.1186/ar3336
 120. Kaji K, Fertig N, Medsger TA Jr, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Apr;66(4):575-84. doi: 10.1002/acr.22163
 121. Hamaguchi Y, Matsushita T, Hasegawa M, et al. High incidence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients with anti-centriole autoantibodies. *Mod Rheumatol*. 2013 Oct 25. [Epub ahead of print].
 122. Giovannetti A, Maselli A, Colasanti T, et al. Autoantibodies to estrogen receptor in systemic sclerosis (SSc) as pathogenetic determinants and markers of progression. *PLoS One*. 2013;8(9):e74332.

Оппортунистические микроорганизмы при ревматических заболеваниях

Гульнева М.Ю., Носков С.М., Малафеева Э.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

Контакты: Марина Юрьевна Гульнева;
ch-ma@mail.ru

Contact:
Marina Gulneva;
ch-ma@mail.ru

Поступила 27.03.15

Представлены данные литературы о роли оппортунистических микроорганизмов при ревматических заболеваниях (РЗ). Предполагается возможное участие условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в качестве триггерных факторов, инициирующих развитие хронического воспаления. Наряду с этим УПМ при аутоиммунных заболеваниях могут играть защитную роль за счет взаимодействия с Toll-like рецепторами и активации Т-клеток, обладающих супрессорной активностью. Возможность участия УПМ в патогенезе РЗ подтверждает не только выделение микроорганизмов, но и обнаружение антибактериальных антител различных классов. Велико значение УПМ в этиологии коморбидных инфекций, риск развития которых обусловлен как наличием аутоиммунного РЗ, так и необходимостью применения препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием. Активное внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов сопровождается нарастанием частоты и тяжести течения различных инфекций, в том числе вызванных УПМ. Оппортунистические микроорганизмы, обладая выраженной биологической и экологической пластичностью, способны длительно персистировать в условиях изменения иммунной защиты организма больных РЗ. Приводятся данные о повышении адгезивных свойств и персистентного потенциала микроорганизмов, колонизирующих организм больных РЗ. При РЗ выделяются УПМ, которые отличаются выраженной полирезистентностью к антибиотикам, что затрудняет лечение и профилактику оппортунистических инфекций в ревматологии. Результаты работ, анализируемых в обзоре, свидетельствуют о практической значимости изучения оппортунистических микроорганизмов при РЗ.

Ключевые слова: ревматические заболевания; оппортунистические микроорганизмы; биологические свойства оппортунистических микроорганизмов.

Для ссылки: Гульнева М.Ю., Носков С.М., Малафеева Э.В. Оппортунистические микроорганизмы при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):100-104.

OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS IN RHEUMATIC DISEASES

Gulneva M.Yu., Noskov S.M., Malafeeva E.V.

The paper gives the data available in the literature on the role of opportunistic microorganisms (OMs) in rheumatic diseases (RDs). OM are anticipated to be involved as triggers initiating the development of chronic inflammation. Along with this, OM in autoimmune diseases may play a defensive role through the interaction with Toll-like receptors and the activation of T cells that have suppressor activity. The possible involvement of OM in the pathogenesis of RDs provides support not only the isolation of microorganisms, but also the detection of antibacterial antibodies of different classes. Of great importance are OM in the etiology of comorbid infections, the risk of which is due to both the presence of autoimmune RDs and the necessity of using the drugs having immunosuppressive activity. The active clinical introduction of biological agents is followed by a rise in the rate and severity of different infections, including those caused by OM. Having a marked biological and environmental plasticity, OM are able to persist long when there are changes in the immune defense of patients with RDs. There is evidence for the higher adhesive properties and persistent potential of the microorganisms that colonize the body of patients with RDs. In the latter, OM that are distinguished by pronounced antibiotic polyresistance are isolated, making the treatment and prevention of opportunistic infections more difficult in rheumatology. The results of the papers analyzed in the review suggest that the study of OM in RDs is of practical importance.

Keywords: rheumatic diseases; opportunistic microorganisms; biological properties of opportunistic microorganisms.

For reference: Gulneva MYu, Noskov SM, Malafeeva EV. Opportunistic microorganisms in rheumatic diseases.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):100-104 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-100-104>

В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема оппортунистических инфекций, возбудителями которых являются условно-патогенные (оппортунистические, потенциально патогенные) микроорганизмы (УПМ). Это большая группа разнородных по систематическому положению микробов, которые вступают с организмом человека в одних случаях в отношения симбиоза, комменсализма и/или нейтрализма, в других — в конкурентные отношения, нередко приводящие к развитию заболевания. В современной патологии человека большее значение имеют представители родов *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*,

Acinetobacter, *Moraxella*, *Bacteroides*, *Candida*, *Aspergillus* и др. [1, 2].

Важность исследования УПМ при ревматических заболеваниях (РЗ) может быть связана с изменением этиологической структуры инфекций в целом. Антропогенное воздействие, будучи мощным фактором эволюции живой материи, привело в последние годы к стиранию грани между УПМ и облигатно-патогенными микроорганизмами, возбудителями «классических» инфекций [2]. УПМ обладают определенной вирулентностью — сложным и часто многофакторным феноменом, детерминированным большим количеством локусов, способных играть ведущую роль при многих патологических состояниях [2–4]. Так, геномный и молекулярный анализ

характеризует наличие у стрептококков группы А большого числа детерминант вирулентности, многие из которых демонстрируют дублирование и избыточность в процессах адгезии и колонизации, врожденного иммунитета, а также способность к активизации деградации тканевого барьера и распространению внутри человеческого организма [5].

Исследование УПМ при РЗ в большей мере направлено на изучение их роли в этиопатогенезе патологического процесса. Так, установлено, что при РЗ УПМ могут принимать участие в развитии иммунного воспаления [6, 7]. В течение длительного времени изучается связь ревматической лихорадки с особо вирулентными штаммами бета-гемолитического стрептококка [8]. Повторные стафилококковые инфекции способны провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний, приводящих более чем к полумиллиону смертей в год по всему миру [5].

Большое количество данных подтверждает мнение, что ревматоидный артрит (РА), возможно, обусловлен бессимптомными инфекциями мочевых путей, вызванными бактериями рода *Proteus*, в то время как анкилозирующий спондилит (АС) и болезнь Крона связывают с субклиническими инфекциями кишечника, вызванными бактериями рода *Klebsiella* [9–11]. Генетические и молекулярно-биологические исследования показывают, что РА может быть вызван возбудителем инфекции верхних мочевых путей — *Proteus mirabilis* [12].

У больных РА отмечается повышение уровней антител к бактериям рода *Proteus* и наличие «молекулярной мимикрии»; уреаз протей содержит последовательность IRRET, которая имеется и в коллагене гиалинового хряща [13, 14]. Тесной связью между курением и инфекцией мочевыводящих путей может быть обусловлено повышение частоты РА среди курильщиков [15].

Несмотря на большое число независимых исследований, показавших возможность участия *P. mirabilis* в этиопатогенезе РА, эта гипотеза до сих пор является спорной. Не исключено, что и другие УПМ могут иметь значение в развитии РА. Пациенты с РА более чем в 30% случаев колонизированы *S. aureus*, при этом 12,3% штаммов являются метициллин-устойчивыми [16]. Бактерии рода *Staphylococcus* spp. выделяются у 66% больных с инфекцией костей и суставов [17]. При гранулематозе Вегенера и РА носительство золотистого стафилококка на слизистой оболочке носа наблюдается соответственно у 72 и 46% больных, в то время как у здоровых лиц слизистые оболочки колонизированы *S. aureus* лишь в 25% случаев [18]. Установлено вовлечение грамотрицательных микроорганизмов в патологический процесс РЗ. При серопозитивном эрозивно-деформирующем РА бактерии рода *Enterobacter* могут быть этиологическим фактором развития эндокардита [19]. При серопозитивном артрите пациенты более широко колонизированы кишечной палочкой серогруппы D, имеют более высокий уровень маркеров воспаления и антител класса IgA к *Escherichia coli* [20]. В исследованиях на животных установлена роль кишечной микрофлоры в развитии воспалительного процесса в суставах и определена потенциальная роль *Prevotella copri* в патогенезе РА, которая подтверждается наличием корреляции выявления генов данного микроорганизма с развитием заболевания [21].

Возможность участия УПМ в патогенезе РЗ подтверждает не только выделение микроорганизмов, но и обнаружение антибактериальных антител [22, 23]. При РА существенно чаще, чем у больных ОА и здоровых лиц, опре-

деляются антитела против О- и Н-антигенов бактерий рода *Proteus* и О-антигена — *E. coli* [24]. В сыворотке пациентов с РА антитела к антигенам бактерий рода *Klebsiella* O1 и O3 выявляются в 35% случаев, это значительно чаще, чем у больных серонегативными спондилоартритами (6,67%), и сопоставимо с частотой обнаружения данных антител в сыворотке крови здоровых лиц (40%) [25].

Антитела против антигенных детерминант *P. mirabilis* при РА и *Klebsiella pneumoniae* при АС обладают цитотоксическими свойствами структурами родственных белков организма хозяина. Эти цитотоксические антитела, взаимодействуя с Т-клетками, могут принимать участие в этиопатогенезе РА и АС [26]. Общая концентрация антител против пептидов *P. mirabilis* коррелирует с биохимическими показателями активности заболевания и/или тяжести РА [27]. У пациентов с РА по сравнению со здоровыми лицами значительно увеличивается уровень антител против пептидов, полученных из бактерий рода *Proteus*, а при АС наблюдается значительное повышение уровня антител к пептидам бактерий рода *Klebsiella*. T. Rashid [28] считает, что определение уровня антител к пептидам бактерий родов *Proteus* и *Klebsiella* в комбинации с другими маркерами аутоантител может быть использовано в диагностике РА или АС.

Кишечные палочки различных серотипов влияют на иммунный ответ (антибактериальные антитела и ревматоидный фактор) при раннем артрите. При серопозитивном артрите пациенты имеют более высокий уровень маркеров воспаления и антител класса IgA к *E. coli* серогруппы D [20]. Антитела классов IgM и IgA к *P. mirabilis* и антитела класса IgM к *E. coli* связаны с ранним серопозитивным РА [29]. Высокая частота выделения кишечных палочек и увеличение числа специфических CD4 Т-клеток в воспаленных суставах пациентов с АС, но не с РА, позволяет предположить, что синантропные бактерии могут вызывать заболевание, так как их антигены, в частности консервативные белки кишечной палочки, индуцируют более высокую активацию специфических синовиальных Th1-клеток в воспаленных суставах [30]. При РЗ повышаются титры антител к бактериям, колонизирующим полость рта, *Porphyromonas gingivalis* и *Porphyromonas intermedia*, способным вызвать аутоиммунную реакцию и играть роль в патогенезе РА [31, 32]. *P. gingivalis* усиливает апоптоз хондроцитов, что может также иметь значение в патогенезе РА [33].

Основным патогенетическим механизмом в индукции синтеза антибактериальных и перекрестно реагирующих аутоантител является молекулярная мимикрия [10, 12]. На модели «молекулярной мимикрии» установлено, что гемолизин бактерий рода *Proteus* обладает последовательностями аминокислот ESRRRA и последовательностями в уреазе, которые напоминают общий эпитоп с коллагеном типа XI [13]. Аминокислотные последовательности *Proteus*, а именно — ESRRAL и IRRET, содержат аргинин-дубликаты, которые могут индуцировать раннее появление антител к цитруллинированным белкам у пациентов с РА [12].

Вместе с тем аутоиммунные заболевания имеют экологические и генетические компоненты. Антигены главного комплекса гистосовместимости могут предрасполагать к аутоиммунным заболеваниям, влияя на выбор микробного антигена, с которым вступает в реакцию иммунная система больного [36]. Микробиологические и иммунологические исследования показали связь между HLA-B27 и *K. pneumoniae* при АС, а также HLA-DR1/DR4 и *P. mirabilis* при РА. В то же время титр антител к О-полисахариду *P. mirabilis* не коррели-

рует с уровнем полиморфизма генов *TLR4* (Thr399Ile). Выявление связи уровня антител к О-полисахариду *P. mirabilis* и активности комплемента позволило сделать вывод о возможной важной роли иммунного ответа в отношении липополисахаридов *P. mirabilis* при РА [11]. У больных РА иммунный ответ к *P. gingivalis* может способствовать нарушению иммунной толерантности к цитрулинированным антигенам [37]. Пептиды УПМ, находящиеся в ротовой полости и кишечнике больных системной красной волчанкой (СКВ) и синдромом Шегрена, могут активировать Ro60-реактивные Т-клетки [38]. Антигены *S. typhimurium* являются иммунодоминантными и действуют как Т-клеточные медиаторы у больных реактивным артритом [39].

УПМ привлекают внимание исследователей с позиции их этиологической роли в развитии коморбидных инфекций при РЗ, спектр возбудителей которых довольно широк. Коморбидные инфекции оказывают значительное влияние на течение РЗ и летальность, особенно при диффузных заболеваниях соединительной ткани [40]. Коморбидные инфекции у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают второе-третье место среди причин смерти [41]. Оппортунистические инфекции привлекают внимание ревматологов также в связи с тем, что успешное использование химерных моноклональных антител для лечения РА два десятилетия назад открыло новую эру терапии с применением биофармацевтических препаратов. Их использование повышает эффективность лечения РА и других аутоиммунных заболеваний, но увеличивает риск развития инфекционных осложнений [42, 43], возбудителями которых могут быть и УПМ [44].

Инфекционные агенты при аутоиммунных заболеваниях могут играть как триггерную, так и защитную роль [36]. Бактериальная флора увеличивает защиту от инфекции, вызванной *E. coli*, благодаря взаимодействию с Toll-like рецептором 4 [45].

Иммунокомпрометированные больные с РЗ имеют повышенный риск развития оппортунистических инфекций в связи с тем, что УПМ способны длительно персистировать в условиях изменения иммунной защиты организма больных. Это определяется особенностями биологических свойств данных микроорганизмов. Они обладают выраженной биологической и экологической пластичностью, имеют определенные признаки патогенности, для проявления которых они находят условия в организме больного со сниженной иммунной защитой. Основными факторами вирулентности УПМ являются токсичность и адгезия. Адгезию микроорганизмов к поверхности эпителиальных клеток можно рассматривать как начальный этап колонизации различных биотопов организма, который предшествует развитию инвазивных поражений. От адгезии микроорганизмов во многом зависят состав, стабильность и защитные свойства микрофлоры организма человека [46].

В персистировании микроорганизмов также имеет значение их индифферентность к воздействующим внешним факторам и сохранение жизнеспособности популяции за счет приобретения устойчивости к защитным механизмам хозяина. Бактерии способны ингибировать факторы естественной резистентности организма хозяина, такие как лизоцим, комплемент, гистонотипные белки, катионные белки тромбоцитов. Этот дистанционный механизм бактериальной иммуносупрессии хозяина способствует длительному выживанию (персистированию) УПМ в макроорганизме [47, 48].

Большое значение в проявлении патогенности имеет способность УПМ формировать биопленки, образование которых зависит от генетически регулируемой системы бактерий, обозначенной как QS (Quorum sensing — чувство кворума) [49]. Существование бактерий внутри биопленок обеспечивает им много преимуществ по сравнению с изолированными клетками. Бактерии в биопленках обладают повышенной защитой от действия антител, фагоцитов и противомикробных препаратов. Бактерии имеют множество механизмов устойчивости, детерминированных генами данного вида. Эти механизмы действуют вместе, обеспечивая повышенный общий уровень устойчивости бактерий в биопленках [50]. Клинические штаммы отличаются гетерогенностью по способности образовывать биопленки, свыше 65% инфекционных заболеваний обусловлены микроорганизмами, существующими в составе биопленок [51, 52]. Однако активное образование биопленки не всегда отмечается у *S. epidermidis*, выделенного при стафилококковой инфекции суставов [53].

Проведенные нами исследования биологических свойств УПМ, колонизирующих организм больных РЗ, показали, что для данных микроорганизмов характерен высокий адгезивный потенциал. Организм больных РА и СКВ колонизирован микроорганизмами, у которых адгезивные свойства зависели от особенностей их видовых и штаммовых различий. У больных РЗ выделялись штаммы гемолитического стафилококка и бактерии рода *Klebsiella*, отличающиеся существенно более высокими показателями адгезивных свойств по сравнению с клиническими штаммами данных микроорганизмов. При этом грамотрицательные энтеробактерии характеризовались более высоким уровнем адгезивного потенциала по сравнению со стафилококками [54]. При РЗ выделялись микроорганизмы, отличающиеся выраженным персистентным потенциалом. Штаммы УПМ, полученные от больных РЗ, имели более выраженные персистентные характеристики по сравнению с клиническими штаммами, выделенными у больных при воспалительных процессах на слизистых оболочках носа и мочевыводящих путей. У больных РЗ слизистые оболочки носа были колонизированы стафилококками и бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, чаще проявляющими антилизоцимную активность. Эпидермальные стафилококки и кишечные палочки, заселяющие организм больных, имели более выраженный антилактоферриновый потенциал [55]. УПМ, колонизирующие организм больных РЗ, обладали выраженной способностью к образованию микробных биопленок. Образование биопленок микроорганизмами, выделенными при РЗ, проявлялось с такой же частотой, как и у возбудителей воспалительных процессов на слизистых оболочках носа и мочевыводящей системы. При этом *E. coli* и *S. haemolyticus*, выделенные у больных РЗ, обладали существенно большей способностью к биопленкообразованию [56].

Одним из важнейших аспектов фенотипической характеристики УПМ является их резистентность к антимикробным препаратам. Массовое распространение антибиотикорезистентных штаммов в популяциях УПМ стало важной проблемой клинической медицины в связи с их более высокими адаптационными возможностями по сравнению с возбудителями классических инфекций [57].

Изучению антибиотикорезистентности микроорганизмов, колонизирующих организм ревматологических больных, уделяется большое внимание. Антибиотики эффективно используются в лечении таких пациентов [58].

Однако микроорганизмы, выделенные при РЗ, имеют выраженную антибиотикорезистентность, что затрудняет профилактику и терапию коморбидных инфекций [59, 60]. УПМ могут приобретать антибиотикорезистентность в ходе лечения. У больных ОА в ходе развития заболевания антибиотикочувствительные штаммы *K. pneumoniae* могут приобрести плазмиду AadB-AadA2-Aac(6') Ib, определяющую их резистентность к меропенемам [61].

Таким образом, в современных условиях проблема участия УПМ в развитии РЗ существует, она реальна и заслуживает самого пристального внимания. Изучение УПМ у больных РЗ может иметь значение в разработке одного из направлений российской ревматологии [62] — снижения

риска инфекционных осложнений и других коморбидных 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

- Марри ПР, Шей ИР. Клиническая микробиология. Москва; 2006. 425 с. [Murray PR, Shay IR. *Klinicheskaya mikrobiologiya* [Clinical Microbiology]. Moscow; 2006. 425 p.].
- Бондаренко ВМ. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. 2013;(3):1-19 [Bondarenko VM. Mechanisms of bacterial translocation in the development autoflora en Dogen infection. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of UB RAS*. 2013;(3):1-19 (In Russ.)].
- Белов БС, Насонов ЕЛ. Оппортунистические инфекции в ревматологии: Status praesens. Русский медицинский журнал. 2010;27:1649 [Belov BS, Nasonov EL. Opportunistic infections in rheumatology: Status praesens. *Russkii meditsinskii zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2010;27:1649 (In Russ.)].
- Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, et al. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infection: results of the oasis multicenter study. *Diagn Microbial Infect Dis*. 2011;69(4):363-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.016
- Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):264-301. doi: 10.1128/CMR.00101-13
- Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(2):155-65. doi: 10.1002/art.21083
- Michalsen A, Riegert M, Ludtke R, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Compl Altern Med*. 2005;22(5):22. doi: 10.1186/1472-6882-5-22
- Абельяев ДВ, Шостак НА, Тимофеев ВТ и др. Нозологическая диагностика и исходы артрита, ассоциированного со стрептококковой инфекцией (ААСИ). Научно-практическая ревматология. 2006;(2):73 [Abeldyaev DV, Shostak NA, Timofeev VT, et al. The nosological diagnosis and outcomes of arthritis associated with streptococcal infection (AASI). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2006;(2):73 (In Russ.)].
- Rashid T, Ebringer A. Rheumatoid arthritis is linked to Proteus — the evidence. *Clin Rheumatol*. 2007;26(7):1036-43. doi: 10.1007/s10067-006-0491-z
- Rashid T, Ebringer A. Autoimmunity in rheumatic diseases is induced by microbial infections via crossreactivity or molecular mimicry. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:539282. doi: 10.1155/2012/539282
- Arabski M, Fudala R, Koza A, et al. The presence of anti-LPS antibodies and human serum activity against *Proteus mirabilis* S/R forms in correlation with TLR4 (Thr399Ile) gene polymorphism in rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*. 2012;45(16-17):1374-82. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.06.021
- Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is caused by a Proteus urinary tract infection. *APMIS*. 2014;122(5):363-8. doi: 10.1111/apm.12154
- Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is caused by Proteus: the molecular mimicry theory and Karl Popper. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009;(1):577-86.
- Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Rheumatoid arthritis, Proteus, anti-CCP antibodies and Karl Popper. *Autoimmun Rev*. 2010;9(4):216-23. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.006
- Rashid T, Ebringer A. Rheumatoid arthritis in smokers could be linked to Proteus urinary tract infections. *Med Hypotheses*. 2008;70(5):975-80. doi: 10.1016/j.mehy.2007.08.026
- Varley CD, Deodhar AA, Ehst BD, et al. Persistence of *Staphylococcus aureus* colonization among individuals with immune-mediated inflammatory diseases treated with TNF- α inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):332-7. doi: 10.1093/rheumatology/ket351
- Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect*. 2012;82(1):40-8. doi: 10.1016/j.jhin.2012.04.025
- Laudien M, Gadola SD, Podschun R, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):51-5.
- Giladi H, Sukenik S, Flusser D, et al. A rare case of enterobacter endocarditis superimposed on a mitral valve rheumatoid nodule. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(2):97-100. doi: 10.1097/RHU.0b013e31816d5ea5
- Newkirk MM. Distinct bacterial colonization patterns of *Escherichia coli* subtypes associate with rheumatoid factor status in early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1311-6. doi: 10.1093/rheumatology/keq088
- Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013 Nov 5;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202
- Constantiniu S, Romaniuc A, Chiriac R. Antibacterial antibodies for some enterobacteria in sera of patients with reactive arthritis and other rheumatoid diseases. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2008;67(1-2):30-5.
- Terato K, Do CT, Cutler D, et al. Preventing intense false positive and negative reactions attributed to the principle of ELISA to re-investigate antibody studies in autoimmune diseases. *J Immunol Methods*. 2014;407:15-25. doi: 10.1016/j.jim.2014.03.013
- Gautam V, Sehgal R, Paramjeet SG, et al. Detection of anti-Proteus antibodies in sera of patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2003;46(1):137-41.
- Nowak B, Kowalski M, Maczyrska B, et al. Antibodies to Klebsiella O-antigens in patients with seronegative spondyloarthritis. *Pol Arch Med Wewn*. 2006;115(3):203-9.
- Wilson C, Rashid T, Tiwana H, et al. Cytotoxicity responses to peptide antigens in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30(5):972-8.
- Rashid T, Jayakumar KS, Binder A. Rheumatoid arthritis patients have elevated antibodies to cross-reactive and non cross-reactive antigens from Proteus microbes. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(2):259-67.
- Rashid T. The potential use of antibacterial peptide antibody indices in the diagnosis of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(1):11-6. doi: 10.1097/01.rhu.0000200374.14619.f2
- Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Senior BW. Elevated levels of IgM and IgA antibodies to Proteus mirabilis and IgM antibodies to *Escherichia coli* are associated with early rheumatoid factor (RF)-

- positive rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1433-41. doi: 10.1093/rheumatology/kei036
30. Syrbe U, Scheer R, Wu P, et al. Differential synovial Th1 cell reactivity towards *Escherichia coli* antigens in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1573-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201404
 31. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol*. 2009;19(5):453-6. doi: 10.3109/s10165-009-0194-9
 32. Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Blasco-Baque V, et al. Evaluation of porphyromonas gingivalis serology in rheumatic and non-rheumatic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):2013-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205124.167
 33. Röhrner E, Detert J, Kolar P, et al. Induced apoptosis of chondrocytes by *Porphyromonas gingivalis* as a possible pathway for cartilage loss in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(4):333-40. doi: 10.1007/s00223-010-9389-5
 34. Cunningham MW. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol*. 2014;33(4):314-29. doi: 10.3109/08830185.2014.917411
 35. Tandon R, Sharma M, Chandrashekar Y, et al. Neonatal microbial flora and disease outcome. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2008;61:211-24.
 36. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: A clinical study and comprehensive review. *J Autoimmun*. 2014;14:17-22. doi: 10.1016/j.jaut.2014.02.008
 37. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, et al. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *Arthritis Res Ther*. 2010;37(6):1105-12. doi: 10.3899/jrheum.091323
 38. Szymula A, Rosenthal J, Szczerba BM, et al. T cell epitope mimicry between Sjogren's syndrome Antigen A (SSA)/Ro60 and oral, gut, skin and vaginal bacteria. *Clin Immunol*. 2014;152(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.clim.2014.02.004
 39. Singh YP, Singh AK, Aggarwal A, et al. Evidence of cellular immune response to outer membrane protein of *Salmonella typhimurium* in patients with enthesitis related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(1):161-6. doi: 10.3899/jrheum.100542
 40. Белов БС, Балабанова РМ, Манукян СГ и др. Инфекции и ревматические болезни: взгляд на проблему в начале XXI века. Вестник РАМН. 2008;(6):14-8 [Belov BS, Balabanova RM, Manukyan SG, et al. Infections and rheumatic diseases: a look at the problem at the beginning of the XXI century. *Bulletin of Medical Sciences*. 2008;(6):14-8 (In Russ.)].
 41. Белов БС. Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;(2):21-7 [Belov BS. Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):21-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-21-27
 42. Hügler T, Daikeler T, Tyndall A. Biologics and infections in rheumatic diseases. *Ther Umsch*. 2014;71(1):45-53. doi: 10.1024/0040-5930/a000480
 43. Nanau RM, Neuman MG. Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients. *J Pharm Pharm Sci*. 2014;17(3):324-61.
 44. Perez-Zafra B, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Infections in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(8):1418-25. doi: 10.2174/138920112800784808
 45. Tsay TB, Yang MC, Chen PH, et al. Gut flora enhance bacterial clearance in lung through toll-like receptors 4. *J Biomed Sci*. 2011;18(10):68. doi: 10.1186/1423-0127-18-68
 46. Mange JP, Stephan R, Borel N, et al. Adhesive properties of *Enterobacter sakazakii* to human epithelial and brain microvascular endothelial cells. *BMC Microbiol*. 2006;6(58):1186-1471.
 47. Deckers D, Vanlint D, Callewaert L, et al. Role of the lysozyme inhibitor Ivy in growth or survival of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* bacteria in hen egg white and in human saliva and breast milk. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(14):4434-9. doi: 10.1128/AEM.00589-08
 48. Leyssen S, Vanderkelen L, van Asten K, et al. Structural characterization of the PliG lysozyme inhibitor family. *J Struct Biol*. 2012;180(1):235-42. doi: 10.1016/j.jsb.2012.05.006
 49. Рыбальченко ОВ, Бондаренко ВМ. Образование биопленок симбиотными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий. Вестник СПбГУ. 2013;11(1):179-81 [Rybal'chenko OV, Bondarenko VM. The formation of biofilms symbiont representatives of intestinal microbiota as a form of existence of bacteria. *Bulletin of St. Petersburg State University*. 2013;11(1):179-81 (In Russ.)].
 50. Mah TF. Biofilm-specific antibiotic resistance. *Future Microbiol*. 2012 Sep;7(9):1061-72. doi: 10.2217/fmb.12.76
 51. Романова ЮМ, Гинцбург АЛ. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и в организме хозяина. Журнал микробиологии. 2011;(3):99-109 [Romanov YM, Gunzburg AL. Bacterial biofilms as the EU-natural to form the existence of bacteria in the environment and in the host organism. *J Microbiol*. 2011;(3):99-109 (In Russ.)].
 52. Boll EJ, Struve C, Boisen N, et al. Role of enteroaggregative *Escherichia coli* virulence factors in uropathogenesis. *Infect Immun*. 2013;81(4):1164-71. doi: 10.1128/IAI.01376-12
 53. Maduka-Ezeh AN, Greenwood-Quaintance KE, Karau MJ, et al. Antimicrobial susceptibility and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* small colony variants associated with prosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74(3):224-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.029
 54. Гульнева МЮ, Романов ВА, Шитов ЛН. Адгезивные свойства микроорганизмов, колонизирующих организм больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Журнал микробиологии. 2011;(2):57-61 [Gulneva MYu, Romanov VA, Shitov LN. Adhesive properties of microorganisms colonizing rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *J Microbiology*. 2011;(2):57-61 (In Russ.)].
 55. Гульнева МЮ, Кулибин АЮ, Малафеева ЭВ. Факторы персистенции условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у больных ревматическими заболеваниями. Фундаментальные исследования. 2011;(9):45-7 [Gulneva MYu, Kulibin AY, Malafeeva EV. Persistence factors of the opportunistic pathogens isolated from patients with rheumatic diseases. *Fundamental Research*. 2011;(9):45-7 (In Russ.)].
 56. Малафеева ЭВ, Гульнева МЮ, Носков СМ, Романов ВА. Формирование биопленок условно-патогенными микроорганизмами, выделенными у больных с ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;(11):53-5 [Malafeeva EV, Gulneva MYu, Noskov SM, Romanov VA. Formation of biofilms opportunistic pathogens isolated from patients with rheumatic diseases. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;(11):53-5 (In Russ.)].
 57. Rönnberg E, Johnzon CF, Calounova G, et al. Mast cells are activated by *Staphylococcus aureus* in vitro but do not influence the outcome of intraperitoneal *Staphylococcus aureus* infection in vivo. *Immunology*. 2014 Oct;143(2):155-63. doi: 10.1111/imm.12297
 58. Cordero-Ampuero J, Esteban J, Garcia-Rey E. Results after late polymicrobial, gram-negative, and methicillin-resistant infections in knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(5):1229-36. doi: 10.1007/s11999-009-1224-9
 59. Puntis D, Malik S, Saravanan V, et al. Urinary tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(3):355-60. doi: 10.1007/s10067-012-2129-7
 60. Aguiar AA, Sampaio RO, Sampaio JL, et al. Effect of penicillin G every three weeks on oral microflora by penicillin resistant *Viridans Streptococci*. *Arq Bras Cardiol*. 2012 May;98(5):452-8. Epub 2012 Apr 19. doi: 10.1590/S0066-782X2012005000038
 61. Robino L, Cordeiro N, Garcia-Fulgueiras V, et al. Treatment failure due to acquisition of antibiotic resistance: report of two clinical cases. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30(3):326-8. doi: 10.4067/S0716-10182013000300010
 62. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;(3):4-8 [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):4-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8

Рецидив АНЦА-ассоциированного васкулита после аллотрансплантации почки

Фролова Н.Ф.¹, Артюхина Л.Ю.¹, Столяревич Е.С.^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская поликлиника №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия
¹117546 Москва, ул. Медынская, 7, корп.1; ²123182 Москва, Щукинская ул., 1

¹City Polyclinic Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;
²Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹7, Medynskaya St., Build. 1, Moscow 117546; ²1, Shchukinskaya St., Moscow 123182

Контакты: Надия Фятовна Фролова; nadiya.frolova@yandex.ru

Contact: Nadiya Frolova; nadiya.frolova@yandex.ru

Поступила 16.10.15

Представлено клиническое наблюдение рецидива микроскопического полиангиита, который был диагностирован через 10 лет после аллотрансплантации почки, что сопровождалось гиперпродукцией антител к миелопероксидазе, поражением трансплантата с морфологической картиной малоиммунного экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями и другими системными проявлениями, включая интерстициальное поражение легких, осложненное кровохарканием. Получен эффект от назначения генно-инженерной биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом. Обсуждение включает подробный обзор литературы.

Ключевые слова: микроскопический полиангиит; аллотрансплантация почки; гломерулонефрит; интерстициальное поражение легких; ритуксимаб.

Для ссылки: Фролова НФ, Артюхина ЛЮ, Столяревич ЕС. Рецидив АНЦА-ассоциированного васкулита после аллотрансплантации почки. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):105-107.

RECURRENT ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS AFTER KIDNEY ALLOTRANSPLANTATION

Frolova N.F.¹, Artyukhina L.Yu.¹, Stolyarevich E.S.^{1,2}

The paper describes a clinical case of recurrent microscopic polyangiitis diagnosed 10 years after kidney allotransplantation that was accompanied by the hyperproduction of antibodies to myeloperoxidase, graft damage with the morphological picture of pauci-immune extracapillary glomerulonephritis with crescents and other systemic manifestations, including interstitial lung injury complicated by hemoptysis. An effect is produced by biological anti-B-cell therapy with rituximab. The discussion involves the detailed review of the literature.

Keywords: microscopic polyangiitis; kidney allotransplantation; glomerulonephritis; interstitial lung injury; rituximab.

For reference: Frolova NF, Artyukhina LY, Stolyarevich ES. Recurrent ANCA-associated vasculitis after kidney allotransplantation. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):105-107 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-105-107>

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), являются жизнеугрожающими аутоиммунными заболеваниями, для которых характерно полиорганное поражение с высокой частотой развития иммунонегативного фокального сегментарного гломерулонефрита (ГН) с «полулуниями» [1, 2], более тяжело протекающего при микроскопическом полиангиите (МПА), чем при гранулематозе с полиангиитом Вегенера [3, 4]. В отсутствие адекватного индукционного лечения (циклофосфан — ЦФ, ритуксимаб — РТМ) быстро развивается гломерулосклероз и прогрессирует почечная недостаточность, что относится к наиболее частым причинам летального исхода наряду с дыхательной недостаточностью и интеркуррентными инфекциями.

Хорошо известно, что АНЦА-СВ свойственно рецидивирующее течение [5]. Поскольку риск рецидива сохраняется и в долгосрочной перспективе, после достижения ремиссии во всех случаях необходим длительный регулярный мониторинг состояния пациентов [6]. В настоящее время накоплен опыт, свидетельствующий о хороших перспективах аллотрансплантации почки (АТП) больным АНЦА-СВ [7, 8]; вместе с тем следует учитывать возможность так называемого возвратного АНЦА-СВ в почечном трансплантате [9].

Представляем клиническое наблюдение рецидива МПА после АТП.

В возрасте 17 лет у пациентки диагностированы гематурия, артериальная гипертензия с прогрессированием поражения почек в течение 6 мес до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). В апреле 2002 г. выполнена успешная АТП с последующей иммуносупрессорной терапией (ИСТ) преднизолоном (ПЗ), циклоспорином (ЦС), азатиоприном со стабильно удовлетворительной функцией трансплантата вплоть до июня 2012 г., когда в возрасте 29 лет у больной было отмечено повышение уровня креатинина крови до 0,16 ммоль/л. В течение двух предшествующих лет концентрацию ЦС в крови не контролировали, в начале августа 2012 г. выявлено снижение ЦС до значений <80 нг/мл.

В середине августа 2012 г., после острой респираторной инфекции, сопровождавшейся насморком, одышкой, кашлем, общей слабостью, тошнотой и рвотой, появились периферические отеки, усилилась одышка. При стационарном обследовании выявлена протеинурия 1 г/л, эритроцитурия более 100 в поле зрения, быстрое прогрессирование дисфункции трансплантата с нарастанием креатинина крови до 0,62 ммоль/л. Во время госпитализации состояние осложнилось маточным кровотечением со снижением гемоглобина до 60 г/л, что потребовало гемотрансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) и эритроцитарной массы.

В начале сентября 2012 г. в тяжелом состоянии была госпитализирована в ГКБ №52. При поступлении — выраженная общая слабость, одышка при минимальной физической на-

грузке, тошнота, головная боль, отеки голеней, множественные подкожные гематомы различной давности, в легких ослабление дыхания в нижних отделах, хрипы не выслушиваются, число дыхательных движений 20 в 1 мин, артериальное давление 190/100 мм рт. ст., живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, почечный трансплантат при пальпации безболезненный, плотный, диурез 1,2 л.

При обследовании гемоглобин 66 г/л, лейкоциты $3,6 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $196 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 59 мм/ч, суточная протеинурия 4,3 г, эритроцитурия во всех полях зрения, общий белок сыворотки крови 64 г/л, альбумин 32 г/л, креатинин 0,61 ммоль/л, мочевина 25,0 ммоль/л, калий 4,4 ммоль/л, С-реактивный белок 10,7 мг/л, концентрация ЦС в крови 111 нг/мл. По данным ультразвукового исследования: почечный трансплантат 13,1 • 5,4 см, паренхима 1,2 см, умеренно повышенной эхогенности, лоханка до 1,2 см, чашечки до 1,1 см. В связи с диагностированной выраженной уремией по жизненным показаниям установлен центральный венозный катетер, начата заместительная терапия сеансами гемодиализа с ультрафильтрацией, назначены препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлена картина интерстициального поражения легочной ткани, двустороннего гидроторакса. В дальнейшем рецидивировало кровохарканье.

Принимая во внимание сочетание быстро прогрессирующей почечной недостаточности с поражением легких, обсуждался диагноз АНЦА-СВ, при иммунологическом исследовании крови обнаружены АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе (МПО), содержание которых в 24,6 раза превышало верхнюю границу нормы. Антитела к ДНК и антинуклеарный фактор не обнаружены. Для верификации диагноза выполнена биопсия трансплантата, осложнившаяся эпизодом макрогематурии, что потребовало гемостатической терапии, включая трансфузии СЗП.

При гистологическом исследовании 6 из 15 клубочков полностью склерозированы, в одном из них содержится фрагменты фиброзного полулуния. В одном клубочке обнаружен участок сегментарного склероза капиллярных петель с образованием фиброзно-клеточного полулуния, еще в двух клубочках капиллярные петли окружены циркулярными клеточными полулуниями. В оставшихся клубочках — мезангиальная пролиферация, стенки капиллярных петель не утолщены. Признаки диффузно-очагового склероза интерстиция и атрофии канальцев, занимающие до 40–50% почечной паренхимы. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция преимущественно в зонах склероза с незначительными явлениями тубулопатии. В артериях — выраженный склероз интимы со значительным сужением просвета сосудов, изменения в артериолах. При иммунофлюоресценции свечение IgG, IgA, IgM, C3, C4q отсутствует. Выявленная картина малоиммунного экстракапиллярного ГН трансплантата с полулуниями наиболее характерна для АНЦА-СВ. Присутствующие тубулоинтерстициальные изменения можно рассматривать в рамках некротизирующего ГН, но нельзя исключить сопутствующее клеточное отторжение.

Диагностирован МПА с поражением почек (быстро прогрессирующий ГН в трансплантате, подтвержденный морфологически, терминальная ХПН), легких (альвеолит, осложненный кровохарканьем). В пользу МПА свидетельствовали эпипатная специфичность АНЦА к МПО и отсутствие клинических эквивалентов гранулематозного воспаления респираторных органов.

Назначено индукционное лечение ЦФ внутривенно 400 мг, метипред внутривенно 500 мг трижды, ПЗ внутрь 60 мг/сут, плазмаферез (12 процедур, каждая с замещением СЗП 2 л за сеанс). В результате лечения первоначально наблюдалось улучшение состояния с положительной динамикой по данным МСКТ легких, было купировано кровохарканье. В дальнейшем в связи с обострением хронического гастродуоденита, эрозивного эзофагита доза ПЗ была снижена до 20 мг/сут. Возобновлялось кровохарканье, прогрессировала дыхательная недостаточность, была диагностирована бактериальная пневмония с последующей антибактериальной терапией эртапенемом, моксифлоксацином, бисептолом. В ноябре 2012 г. состояние осложнилось развитием генерализованного судорожного припадка с МСКТ-картиной ишемических очагов в головном мозге, диагностирован ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии с умеренным правосторонним гемипарезом.

В связи с сохраняющейся высокой активностью заболевания с индексом клинической активности 25 баллов, по жизненным показаниям была присоединена генно-инженерная биологическая анти-В-клеточная терапия РТМ суммарно 2 г с положительным эффектом в виде нормализации неврологического статуса, исчезновения гематурии, кровохарканья, изменений в легких по данным МСКТ, снижения содержания АНЦА (анти-МПО), уровень которых, тем не менее, в 9,6 раза превышал верхнюю границу нормы. Вместе с тем отсутствовала тенденция к восстановлению функции почечного трансплантата, сохранялись терминальная ХПН, олигоанурия с диурезом 200 мл/сут. В дальнейшем было продолжено лечение программным гемодиализом на фоне приема азатиоприна 75 мг/сут и постепенного снижения дозы ПЗ до 15 мг/сут.

Таким образом, в представленном нами наблюдении рецидив АНЦА-СВ с поражением трансплантата почки был диагностирован через 10 лет после АТП, сопровождался гиперпродукцией АНЦА со специфичностью к МПО, другими системными проявлениями заболевания, в частности интерстициальным поражением легких с кровохарканьем, и был подтвержден картиной малоиммунного экстракапиллярного ГН с полулуниями при морфологическом исследовании. В дебюте заболевания причина быстро прогрессирующей ХПН не была установлена. Ретроспективно можно предполагать, что пациентка страдала АНЦА-СВ с преимущественным поражением почек. Быстрое выполнение АТП с последующей адекватной ИСТ, видимо, способствовало индукции длительной ремиссии. В числе причин рецидива АНЦА-СВ можно обсуждать ослабление ИСТ со снижением концентрации ЦС в крови.

ГН трансплантата (возвратный или *de novo*) становится причиной дисфункции трансплантата в 12% всех случаев АТП. Десятилетняя выживаемость трансплантата у пациентов с поздней дисфункцией трансплантата, вызванной возвратным ГН (38%), существенно превышает выживаемость при остром или хроническом отторжении (соответственно 12 и 7%) [9]. АНЦА-СВ относят к относительно редким вариантам возвратной патологии трансплантата [10–12].

Согласно опубликованным данным, возвратный АНЦА-ассоциированный ГН развивается после АТП у 17% больных АНЦА-СВ в среднем через 30,9 мес (4–89 мес) [13] и может быть не единственной причиной потери трансплантированного органа [9]. Необходимо подчеркнуть, что диагностику рецидива АНЦА-СВ не следует основывать только на возобновлении или повышении гиперпродукции

АНЦА, требуется всесторонний анализ клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических данных.

В настоящее время установлено, что функциональная выживаемость почечного трансплантата и выживаемость больных АНЦА-СВ после АТП выше, чем при других заболеваниях почек [8]; кроме того, после АТП наблюдается снижение риска рецидива васкулита [7, 10–13]. По данным ретроспективного исследования А. Аллен и соавт. [14], частота рецидива АНЦА-СВ среди пациентов с АТП составила 0,02 на пациента в год, что ниже, чем в группе больных АНЦА-СВ, получающих лечение хроническим диализом (0,09 на пациента в год). В настоящее время АТП рассматривают как стратегию выбора при терминальной ХПН, обусловленной АНЦА-СВ [15].

В 40% случаев рецидив АНЦА-СВ после АТП ограничивается экстраренальной симптоматикой [13]. Отмечено, что возвратный АНЦА-СВ чаще развивается у пациентов, имевших в анамнезе перед АТП хотя бы один рецидив заболевания ($p < 0,001$) [14]. Быстрое развитие возвратного АНЦА-СВ чаще наблюдается в случаях с присутствием АНЦА во время АТП [8, 16]. Вместе с тем показано, что риск рецидива АНЦА-СВ после АТП не зависит от нозологической формы АНЦА-СВ (МПА или гранулематоз с полиангиитом Вегенера), продолжительности ремиссии или эпитопной специфичности АНЦА (антитела к МПО или к протеиназе 3) [13, 16].

Общепризнанных методов терапии возвратной патологии трансплантата не существует. Может быть эффективна стандартная индукционная схема, применяемая при АНЦА-СВ и включающая высокие дозы глюкокортикоидов и ЦФ, что позволяет контролировать активность заболевания в 69% таких случаев [13]. Применяют плазмаферез, особенно при

тяжелой дисфункции трансплантата и/или легочном кровотечении. Описаны единичные наблюдения эффективного назначения РТМ [17], как в представленном нами случае.

Таким образом, наличие гиперпродукции АНЦА-СВ не является противопоказанием для выполнения АТП, присутствие гиперпродукции АНЦА в момент трансплантации не исключает возможность ее проведения [13]. После АТП больным АНЦА-СВ, как правило, не требуется внесения изменений в общепринятые протоколы последующей ИСТ. Более того, препараты и схемы ИСТ, применяемые для предупреждения реакции отторжения, соответствуют идеологии длительного поддерживающего лечения АНЦА-СВ, направленного на профилактику рецидива.

Несомненно, АТП предпочтительно проводить в условиях ремиссии АНЦА-СВ, в дальнейшем непременно мониторировать клинко-лабораторную активность заболевания. Поскольку отмечено, что летальность пациентов повышается при выполнении АТП менее чем через год после индукции ремиссии [7], целесообразно проведение вмешательства по истечении этого срока.

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

- Berden A, Ferrario F, Hagen E, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628–36. doi: 10.1681/ASN.2010050477
- Ferrario F, Vanzati A, Pagni F. Pathology of ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):652–8. doi: 10.1007/s10157-012-0701-8
- Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine*. 2011;90:19–27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
- Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):33–47 [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody: clinical features. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):33–47 (In Russ.)].
- Pagnoux C, Hogan S, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2908–18. doi: 10.1002/art.23800
- Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2306–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445
- Moran S, Little M. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):37–41. doi: 10.1097/BOR.0000000000000066
- Elmedhem A, Adu D, Savage CO. Relapse rate and outcome of ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(5):1001–4. doi: 10.1093/ndt/fgf087
- Столяревич ЕС, Томилиа НА. Эволюция представлений о причинах поздней дисфункции трансплантированной почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):113–5 [Stolyarevich ES, Tomilina NA. The evolution of ideas about the causes of late dysfunction of the transplanted kidney. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2015;17(2):113–5 (In Russ.)].
- Stegeman C, Tervaert J, van Son W, Tegzess A. Necrotizing glomerulonephritis associated with antimyeloperoxidase antibodies in a renal transplant recipient with renal failure of unknown origin. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(7):839–42.
- Kuroos S, Davin T, Kjellstrand CM. Wegener's granulomatosis with severe renal failure: clinical course and results of dialysis and transplantation. *Clin Nephrol*. 1981;16(4):172–80.
- Clarke A, Bitton A, Eappen R, et al. Treatment of Wegener's granulomatosis after renal transplantation: is cyclosporine the preferred treatment? *Transplantation*. 1990;50(6):1047–51. doi: 10.1097/00007890-199012000-00030
- Nachman P, Segelmark M, Westman K, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int*. 1999;56(4):1544–50. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00666.x
- Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(7):1258–63.
- Gera M, Griffin M, Specks U, et al. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int*. 2007;71(12):1296–301. doi: 10.1038/sj.ki.5002244
- Geetha D, Seo P. Renal transplantation in the ANCA-associated vasculitides. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2657–62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01988.x
- Murakami C, Manoharan P, Carter-Monroe N, Geetha D. Rituximab for remission induction in recurrent ANCA-associated glomerulonephritis postkidney transplant. *Transpl Int*. 2013;26(12):1225–31. doi: 10.1111/tri.12203

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №15 от 24 октября 2015 г.

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

На заседании присутствовало 85 человек,
из них 72 члена Экспертного совета (ЭС).

Повестка

1. Утверждение клинических рекомендаций по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита — *д.м.н., профессор Ш.Ф. Эрдес*
2. Утверждение клинических рекомендаций по ведению больных остеоартрозом — *д.м.н. Л.И. Алексеева*
3. Развитие Российского регистра пациентов с ранним артритом (ОРЕЛ) — *академик РАН Е.Л. Насонов, д.м.н. Д.Е. Каратеев*
4. Возможности адаптации модели клинико-статистических групп на региональном уровне — *к.м.н. М.В. Сура*

1. Утверждение клинических рекомендаций по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита

На заседании профильной комиссии ЭС Минздрава России по специальности «Ревматология» обсуждены вопросы оказания специализированной помощи больным ревматическими заболеваниями, клинические рекомендации и стандарты ведения больных анкилозирующим спондилитом (АС). Клинические рекомендации и стандарты были разработаны Экспертной группой и представлены на сайте rheumatology.ru для широкого обсуждения.

На заседании при обсуждении каждой рекомендации проведено интерактивное голосование.

В настоящих клинических рекомендациях под термином «анкилозирующий спондилит» понимается нозологическая единица, которая соответствует модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), вне зависимости от наличия или отсутствия внепозвоночных или внескелетных проявлений болезни и возраста пациентов. Соответственно, это регистрационные категории по МКБ-10 — М45 (Анкилозирующий спондилит) и М08.1 (Юношеский/анкилозирующий спондилит).

АС является потенциально опасным инвалидизирующим заболеванием, имеющим разнообразные клинические проявления, часто требующим мультидисциплинарного терапевтического подхода, который должен координироваться ревматологом.

В ряде случаев дебют заболевания приходится на детский возраст (ювенильный АС), при этом в детстве у пациентов проявления периферического артрита и энтезита значительно преобладают над симптомами аксиального поражения, а в подростковом возрасте на первый план выходит патология тазобедренных суставов (коксит).

Ранняя диагностика АС — необходимое условие своевременного начала терапии и предотвращения проведения необоснованных диагностических и лечебных процедур.

Первичной целью лечения больного АС является максимально длительное сохранение качества жизни, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структур-

ных повреждений, сохранения/нормализации двигательной функции и социального статуса.

Оптимальное ведение пациента АС требует комбинации нефармакологических и фармакологических методов лечения.

Результаты голосования по основным принципам ведения больных АС:

1. АС — потенциально тяжелое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, обычно требующее мультидисциплинарного терапевтического подхода, который должен координировать ревматолог — 100%.

2. Основной целью терапии является достижение клинической ремиссии или минимальной воспалительной активности заболевания — 100%.

3. Терапия должна быть оптимальной и основываться на взаимопонимании врача и больного — 100%.

4. Оптимальная терапия АС базируется на комбинации фармакологических и нефармакологических методов лечения — 100%.

5. Среди нефармакологических методов лечения АС основное место занимают образование пациентов (школы больных) и регулярные физические упражнения (лечебная физкультура — ЛФК) (А*) — 96%.

6. ЛФК больной должен заниматься постоянно, однако если она проводится в группах, под присмотром инструктора, ее эффективность несколько выше, чем в домашних условиях (В) — 100%

7. Систематические занятия ЛФК улучшают течение и прогноз болезни (А) — 100% (*рекомендовано добавить — «функциональный статус»*).

8. В настоящее время имеются данные о краткосрочной эффективности применения различных видов гидротерапии, мануальной терапии, чрескожной электронейростимуляции, акупунктуры, однако все исследования характеризуются низким уровнем доказательности. Поэтому в реальной клинической практике они должны использоваться с учетом потенциальной пользы и возможных рисков для пациента (D) — 100%.

* А—D — уровни доказательности.

9. Основу обучения составляет предоставление основной информации о заболевании, принципах терапии. Необходимо проведение обучения больных в «школах АС» технике самоконтроля (А) — 100%.

10. К лекарственным средствам, которые активно используются и рекомендуются при АС, относятся: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, глюкокортикоиды (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП); ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) — 95,4%.

11. АС является единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме лечения иФНО α — 94,5% (*рекомендовано убрать «патогенетически обоснован»*).

12. НПВП должны быть назначены больному АС сразу после установления диагноза, независимо от стадии заболевания — 97,5%.

13. Неэффективность или неполная эффективность первого (оригинального) НПВП является показанием к замене на другой. Не рекомендуется одновременное использование двух и более НПВП — 91,6% (*рекомендовано убрать «оригинального»*).

14. Перевод на синтетические или генно-инженерные препараты не является основанием для отмены НПВП — 93,2% (*рекомендовано заменить «перевод» на «назначение»*).

15. Анальгетики, такие как парацетамол и трамадол, могут быть использованы в качестве дополнительного краткосрочного симптоматического лечения, особенно в тех случаях, когда терапия боли при помощи НПВП неэффективна, противопоказана и/или плохо переносится — 96%.

16. Системное применение ГК (в таблетках) как при аксиальной форме АС, так и при наличии периферического артрита(-ов) не рекомендуется — 90%.

17. При периферическом артрите, сакроилиите и энтезитах можно использовать локальное введение ГК — 100%.

18. Местное лечение ГК эффективно при увеите — 100%.

19. Применение высоких доз ГК (пульс-терапия) имеет краткосрочный эффект и может быть использовано в отдельных клинических ситуациях — 95%.

20. Для лечения АС только с поражением аксиального скелета не рекомендуется назначение синтетических БПВП, таких как сульфасалазин, метотрексат или лефлуномид — 89,6% (*рекомендовано добавить «не доказано»*).

21. У пациентов с периферическим артритом рекомендуется лечение сульфасалазином (в дозе до 3 г в сутки). Эффективность терапии оценивается не ранее чем через 3 мес — 95,4%.

22. Эффективность всех разрешенных к использованию иФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб пэгол) в отношении основных клинических проявлений АС (боль, скованность, периферические артриты, энтезиты) практически одинакова — 97,9% (*рекомендовано убрать «практически»*).

23. Терапия иФНО α должна быть назначена/начата больному при персистирующей высокой активности АС, которая сохраняется, несмотря на стандартную терапию НПВП при аксиальном варианте, и сульфасалазина и локальной терапии при периферическом артрите — 93,3% (*рекомендовано заменить «при аксиальном варианте» на «АС без периферической симптоматики»*).

24. При аксиальном варианте АС не обязательно назначение синтетических БПВП перед назначением терапии иФНО α и одновременно с ней — 100%.

25. При потере эффективности одного из иФНО α (вторичная неэффективность) целесообразно назначение другого иФНО α — 100%.

26. Эффективность терапии иФНО α выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности, однако и при развернутой и поздней стадии заболевания она часто дает хороший клинический эффект — 95,8%.

27. Эффективность всех разрешенных к использованию иФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб пэгол) в отношении основных клинических проявлений АС (боль, скованность, периферические артриты, энтезиты) практически одинакова.

28. При отсутствии противопоказаний для назначения иФНО α их следует назначить больным с установленным диагнозом АС в следующих случаях:

- при высокой активности болезни (BASDAI > 4 или ASDAS > 2,1) и при резистентности (или непереносимости) двух предшествующих НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения в целом ≥ 4 нед; у больных с периферическим артритом при резистентности (или непереносимости) к терапии сульфасалазином в дозе ≥ 2 г в течение ≥ 3 мес и внутрисуставных инъекций ГК (не менее двух);
- при наличии у пациента с достоверным диагнозом АС рецидивирующего (или резистентного к стандартной терапии) увеита, без учета активности болезни;
- при наличии у пациента с достоверным диагнозом АС быстро прогрессирующего коксита, без учета активности болезни.

Перед назначением иФНО α обязательным является двойной скрининг на туберкулез — внутрикожная проба (проба Манту или диаскин-тест) и рентгенография легких с последующим их повторением каждые 6 мес на фоне терапии (D). Внутрикочная проба может быть заменена на квантифероновый тест — 94% (*рекомендовано добавить: «T-SPOT.TB и при необходимости выполняется КТ»*).

Рекомендации по ведению больных АС приняты большинством голосов с учетом замечаний членов ЭС.

2. Утверждение клинических рекомендаций по ведению больных остеоартрозом

Обсуждены вопросы оказания специализированной помощи больным ревматическими заболеваниями, клинические рекомендации и стандарты ведения больных остеоартрозом (ОА). Клинические рекомендации и стандарты были разработаны Экспертной группой и представлены на сайте rheumatology.ru для широкого обсуждения.

На заседании при обсуждении каждой рекомендации проведено интерактивное голосование.

ОА — это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроповреждении, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов. В настоящее время в подавляющем большинстве стран используется термин «остеоартрит», что отражает существенную роль воспаления в патогенезе забо-

левания. Определены цели лечения: обеспечить понимание больным своего заболевания и умение управлять им (изменение образа жизни, применение физических упражнений, поддерживающих функцию суставов, защита суставов), уменьшение боли, улучшение функционального состояния суставов и предотвращение развития деформации суставов и инвалидизации больного, добиться улучшения качества жизни больных, замедления прогрессирования заболевания, предотвращения побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний.

Результаты голосования по основным принципам ведения больных остеоартрозом

1. Лечение ОА должно быть комплексным и включать нефармакологические, фармакологические и хирургические методы. *Комментарии:* при лечении следует учитывать факторы риска ОА, интенсивность боли и степень нарушения функций сустава, наличие воспаления, локализацию и выраженность структурных нарушений, пожелания и ожидания больного — 98%.

2. Обучение больных должно быть обязательным компонентом всех терапевтических программ при ОА и проводится с учетом индивидуальных особенностей больного, включать информацию о заболевании, рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела и необходимости выполнения физических упражнений (В) — 100%.

Рекомендовано проведение групповых или индивидуальных занятий, возможны телефонные контакты (С) — 100%.

Работа может проводиться и с больными, и с их родственниками (С) — 100%.

Обучающие программы должны быть организованы на постоянной основе, а не в качестве разового мероприятия (С) — 100%. *Комментарии:* основной целью программ обучения является повышение эффективности проводимой терапии путем активного вовлечения пациента в лечебный процесс. Программы обучения оказывают небольшое влияние на симптомы заболевания, функциональную недостаточность, качество жизни, но могут повышать уровень организации лечебного процесса, приверженность лечению, положительное восприятие жизни и способствовать более активному стилю жизни.

3. Больным ОА с избыточной массой тела (индекс массы тела — ИМТ — более 25 кг/м²) рекомендуется уменьшение массы тела (В). Рекомендовано снижение массы тела не менее чем на 5% за 6 мес или на 10% за год (В) — 97,1%. *Комментарии:* снижение массы тела уменьшает боль и улучшает функцию коленных суставов. Снижение массы тела позитивно влияет на структурные изменения в хряще и биохимические маркеры обмена хряща и кости. Для достижения значимого симптоматического эффекта снижение массы тела должно достигать 10%.

4. Физические упражнения необходимы для укрепления силы четырехглавой мышцы бедра и увеличения объема движений (А). При ОА тазобедренных суставов необходимы силовые упражнения (С) — 100%. *Комментарии:* физические упражнения при ОА способствуют снижению боли и сохранению функциональной активности суставов, особенно при их сочетании с образовательными программами. Укрепление четырехглавой мышцы бедра вызывает достоверное уменьшение боли, сопоставимое с применением НПВП. При ОА тазобедренных суставов силовые физические упражнения (изометрические, упражнения с противодействием) способствуют уменьшению боли в су-

ставах. Необходимо учитывать противопоказания для занятий ЛФК у больных ОА, как абсолютные (неконтролируемая аритмия, блокада 3-й степени, недавние изменения на электрокардиограмме, нестабильная стенокардия), так и относительные (кардиомиопатия, пороки сердца, плохо контролируемая артериальная гипертензия).

5. При ОА коленных суставов рекомендуются упражнения тай чи (В). В качестве ЛФК может использоваться ходьба (А) — 49% — **рекомендация не принята**.

6. Лицам с ОА рекомендуется носить удобную обувь с хорошими амортизирующими свойствами и поддержкой стопы (D) — 100%.

Преимущественно на ранних стадиях и при отсутствии механической нестабильности коленных суставов показано применение эластичного надколенника (D) — 100%.

У лиц с преимущественным поражением медиальных отделов коленных суставов и варусным изменением оси сустава рекомендуются вальгизирующие ортезы (В) и/или стельки с клиновидным краем 5–10° с латеральной стороны (С) — 100%.

Лицам с признаками механической нестабильности коленных суставов показано использование ортезов с полужесткой или жесткой фиксацией (В) — 100%.

При поражении I запястно-пястного сустава применяются фиксаторы или ортезы (В) — 100%.

При поражении дистальных межфаланговых суставов рекомендуется использование фиксаторов в ночное время (D) — 100%.

При ОА крупных суставов рекомендуется ходьба с тростью или другими вспомогательными приспособлениями. Трость должна находиться на противоположной пораженной конечности стороне (С) — 95,4%.

7. При ОА коленных суставов с признаками воспаления можно рекомендовать применение холодовых аппликаций — пакеты со льдом, массаж льдом (В). Для уменьшения боли при ОА коленных суставов и суставов кистей рекомендуются тепловые процедуры (В). Для уменьшения симптомов при ОА коленных суставов рекомендуется чрескожная электронейростимуляция (А, В). Для уменьшения симптомов при ОА коленных суставов рекомендуется ультразвуковая терапия в постоянном или импульсном режиме (В) — 49%. *Комментарии:* уровень доказательности рекомендаций низкий, следует заменить «рекомендуется» на «возможно назначение» — **рекомендация не принята**.

8. Акупунктура может использоваться у некоторых больных для уменьшения боли в качестве дополнительного метода лечения ОА (В) — 22,7% — **рекомендация не принята**.

9. При слабых или умеренных болях в суставах применяется парацетамол в минимальной эффективной дозе, но не выше 3,0 г/сут (максимальная разовая доза не должна превышать 350 мг) (А) — 56,9%. *Комментарии:* в России нет большого опыта длительного применения парацетамола, пациенты в большинстве случаев получают НПВП. Рекомендовано убрать «максимальную разовую дозу».

10. НПВП показаны при ОА в случае неэффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления (А). При сильной боли в суставах лечение следует начинать сразу с НПВП (А). НПВП применяются в минимальной эффективной дозе и назначаются на максимально короткие сроки (А). Для купирования боли при ОА коленных суставов и суставов кистей, не купирующейся приемом парацетамола, или при нежелании больного принимать НПВП внутрь рекомендуются трансдермальные (ло-

кальные) формы НПВП (А). НПВП при ОА применяют только в период усиления болей. Больные должны быть детально информированы о достоинствах и недостатках НПВП, включая безрецептурные препараты. Все НПВП в эквивалентных дозах обладают сходной эффективностью, выбор НПВП определяется, прежде всего, безопасностью препарата в конкретных клинических условиях. Наименьшим риском развития желудочно-кишечного кровотечения обладают селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). При наличии факторов риска развития нежелательных явлений (возраст старше 65 лет, наличие в анамнезе язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения, одновременный прием ГК или антикоагулянтов), наличии тяжелых сопутствующих заболеваний назначают селективные ингибиторы ЦОГ2. У больных ОА с факторами риска желудочно-кишечных кровотечений одновременно с НПВП необходимо рекомендовать прием ингибитора протонной помпы в полной суточной дозе. При назначении НПВП необходимо тщательно оценивать кардиоваскулярные факторы риска, учитывать возможность развития НПВП-ассоциированных энтеропатий, токсического поражения печени, почек. Необходим контроль артериального давления и течения хронической сердечной недостаточности на фоне приема НПВП. При назначении НПВП следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий — 93,7%. *Рекомендовано дополнить рекомендацию целевыми уровнями достижения артериально-го давления, представить рекомендацию более компактно.*

11. Трамадол применяют в течение короткого периода для купирования сильной боли при условии неэффективности парацетамола или НПВП, а также невозможности назначения оптимальных доз этих ЛС. В первые дни его назначают по 50 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 200–300 мг/сут — 97,6%.

12. Локальные НПВП оказывают достаточный анальгетический эффект при ОА коленных суставов и суставов кистей, обладают хорошей переносимостью. Должны применяться в течение 2 нед с последующим перерывом, поскольку эффективность при более длительном приеме снижается — 95,7%.

13. Внутрисуставное введение ГК показано при ОА коленных суставов с симптомами воспаления (А). Рекомендуется использовать однократные инъекции метилпреднизолона (40 мг) или триамцинолона (20 или 40 мг).

Не рекомендуется выполнять более 2–3 инъекций в год в один и тот же сустав. При ОА ГК вводят в коленные суставы для уменьшения боли и симптомов воспаления, длительность эффекта от 1 нед до 1 мес. Эффект при внутрисуставном введении ГК развивается быстрее, чем при применении гиалуроновой кислоты, но продолжительность его меньше — 97,9%.

14. Препараты, содержащие хондроитина сульфат и/или глюкозамин, рекомендуются при ОА для уменьшения боли, улучшения функции суставов; эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, хорошо переносятся больными (А) — 86,8%.

15. Диацереин назначается для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов в качестве симптоматического средства для уменьшения боли (А) — 89,4%.

16. Неомыляемые соединения авокадо и сои — пискледины — применяют для уменьшения боли, улучшения функции суставов и, вероятно, замедления прогрессирования ОА (А) — 79,6%.

17. Производные гиалуроновой кислоты применяют для внутрисуставного введения с целью уменьшения боли и улучшения функции сустава (А) — 95,8%.

18. Эндопротезирование суставов показано больным с выраженным болевым синдромом, не поддающимся консервативному лечению, при наличии серьезного нарушения функций сустава (до развития значительных деформаций, нестабильности сустава, контрактур и мышечной атрофии) (А) — 93,6%.

Рекомендации по ведению больных ОА приняты большинством голосов, исключены рекомендации 5, 7, 8.

3. Развитие Российского регистра пациентов с ранним артритом (ОРЕЛ)

Обсуждены вопросы развития Российского регистра пациентов с ранним артритом (ОРЕЛ) — это программа клинко-эпидемиологического мониторинга ревматоидного артрита на территории России и интегратор различных элементов оказания медицинской помощи.

Основные тенденции в лекарственной терапии по данным регистра ОРЕЛ: повышение использования с-БПВП (в первую очередь подкожной формы метотрексата), повышение использования ГИБП (в первую очередь не иФНО) до 20–30% от общего числа больных активным РА, сохранение и некоторое увеличение доли госпитализированных больных в специализированные отделения, повышение доли больных с хорошим контролем над активностью ревматоидного артрита — до 30%.

Намечены перспективы развития регистра на 2016 г.:

- Гармонизировать и совместить проекты «Регистр ОРЕЛ», «Терминалы», «Школы медицинских сестер», «РЕМАРКА» и др.
- Создать в рамках платформы «Регистр пациентов с ревматоидным артритом» субрегистр пациентов с псориазическим артритом.
- Подготовить карту регистра и программное обеспечение.
- Пилот программного обеспечения провести на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.
- Включить другие центры во втором полугодии 2016 г.
- Повышать уровень базы данных Регистра: обеспечивать качество информации, внесенной в регистр (полнота данных); особое внимание обратить на нежелательные реакции; сопоставлять данные регистра с рекомендациями Ассоциации ревматологов России (АРР), Европейской антиревматической лиги (EULAR); выбрать приоритетные рекомендации, которые можно проанализировать по данным регистра; сделать акцент на обязательном заполнении соответствующих полей; провести анализ данных опросов, анкет, регистра; использовать данные регистра как инструмент для обоснования лекарственного обеспечения в Минздраве России, Фонде обязательного медицинского страхования (ФОМС); провести в рамках проекта «Регистр ОРЕЛ» программу наблюдательного исследования по тофацинитину; провести анализ коморбидности по данным регистра (акцент на депрессию); провести анализ пациентов в ремиссии и оценить их исходы; добиваться оптимизации терапии (дозы, отмены).

4. Возможности адаптации модели клинико-статистических групп на региональном уровне

Обсуждены возможности адаптации модели клинико-статистических групп (КСГ) на региональном уровне и возможности оплаты медицинской помощи в условиях стационара в системе обязательного медицинского страхования по КСГ в ревматологии. Отмечено, что разработка общероссийской системы КСГ начата в 2012 г.; в 2015 г. применяется уже третья модель системы КСГ.

Система КСГ является способом оплаты медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС). КСГ не регламентируют применение конкретных технологий диагностики и лечения больных, а представляют собой механизм распределения имеющихся средств на основе сложившегося соотношения расходов на разные заболевания. Назначение конкретных медицинских технологий, объем медицинской помощи регулируются стандартами медицинской помощи, перечнями, клиническими рекомендациями и пр.

Цели внедрения КСГ в России: унификация методов оплаты и тарифов на оказание медицинской помощи на всей территории России; повышение справедливости системы финансирования стационаров (более высокая оплата за больший объем оказанных услуг и более сложные и тяжелые случаи); повышение эффективности оказания стационарной помощи (за счет минимизации стимулов к неоправданному удлинению сроков лечения, сохранению неэффективно функционирующего коечного фонда и создания стимулов к использованию современных технологий диагностики и лечения).

В Постановлении Правительства Российской Федерации от 28.11.2014 г. №1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» отмечено, что:

- базовая программа обязательного медицинского страхования предусматривает оплату медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, которая осуществляется за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе КСГ заболеваний);
- средние нормативы объема медицинской помощи: для специализированной медицинской помощи в стационарных условиях в рамках базовой программы ОМС — 0,172 случая госпитализации на 1 застрахованное лицо (2015);
- средние нормативы финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи, средние подушевые нормативы финансирования на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, за счет средств обязательного медицинского страхования, — 22 233,1 руб. (2015).

Модель финансового обеспечения специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах основана на объединении заболеваний в КСГ — группы заболеваний, относящихся к одному профилю стационарной медицинской помощи

и сходных по используемым методам диагностики и лечения пациентов (клинически однородные) и средней ресурсоемкости (стоимость, структура затрат и набор используемых ресурсов); или КППГ (клинико-профильные группы) — группа КСГ и/или отдельных заболеваний, объединенных одним профилем стационарной медицинской помощи.

Таким образом, КСГ — это классификация стационарных случаев в группы, клинически однородные и сходные по средней ресурсоемкости. КСГ предназначены для оплаты законченных случаев лечения в стационаре и в дневном стационаре, где не регламентируется применение конкретных технологий, а представляется механизм распределения имеющихся средств.

Модель КСГ разрабатывается на федеральном уровне с целью унификации методов оплаты и тарифов на оказание медицинской помощи на всей территории Российской Федерации, повышения эффективности оказания стационарной помощи и обеспечения справедливости системы финансирования стационаров (большая оплата за больший объем и более сложные случаи). Разработанная на федеральном уровне модель КСГ предназначена для использования на всей территории России. В субъектах Федерации могут применяться поправочные коэффициенты в целях адаптации модели к региональным условиям, а также выделяться подгруппы из действующих КСГ по установленным правилам. Действующая модель КСГ не является окончательной и будет совершенствоваться по результатам внедрения на основе анализа объективной информации об объемах и оплате медицинской помощи в разных субъектах Российской Федерации.

Определены перспективы развития модели КСГ на 2016 г. с обработкой поступающих предложений по совершенствованию группировки, увеличению количества КСГ.

Запланированы мероприятия по актуализации модели: разработка КСГ для дневного стационара, для реабилитации (неврология, кардиология, травматология и ортопедия, неонатология и др.).

Профильная комиссия Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет:

Минздраву России:

1. Утвердить клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита.
2. Утвердить клинические рекомендации по ведению больных остеоартрозом с учетом замечаний членов Экспертного совета.

Главным внештатным специалистам-ревматологам федеральных округов Российской Федерации:

1. Представить планы объемов оказания специализированной ревматологической помощи по регионам на 2016 г.
2. При ведении больных анкилозирующим спондилитом и остеоартрозом руководствоваться клиническими рекомендациями.

*Председатель Экспертного совета
Минздрава России по специальности «Ревматология»
академик РАН Е.Л. Насонов
Секретарь д.м.н. В.Н. Амирджапова*

Список мероприятий по ревматологии на 2016 г.

- 14–16.01 – Курс по ультразвуковой диагностике мышечно-костных болезней для ревматологов
Пловдив, Болгария
- 29–30.01 – Конференция по ревматологии
Ярославль, Россия
- 17.02 – Междисциплинарная школа «Мультиморбидный пациент в ревматологии»
Москва, Россия
- 18–20.02 – IV Всемирный конгресс по склеродермии
Лиссабон, Португалия
- 23–25.03 – XIII Школа ревматологов им. академика В.А. Насоновой
Москва, Россия
- 31.03–03.04 – Всемирный конгресс по остеоартрозу
Амстердам, Голландия
- 06–10.04 – X Международный конгресс по аутоиммунитету
Лейпциг, Германия
- 09–14.04 – XIX Панамериканский конгресс по ревматологии (ПАНЛАР)
Панама Сити, Панама
- 14–17.04 – Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-костным болезням
Малага, Испания
- 21–23.04 – «Салиховские чтения». Спондилоартриты в XXI в.
Казань, Татарстан
- 26–28.04 – XX Европейский конгресс по физической и реабилитационной медицине
Эстория, Португалия
- 12–15.05 – Юбилейная национальная конференция по ревматологии, посвященная 25-летию Болгарского общества ревматологов
Поморие, Болгария
- 14–17.05 – XLIII Ежегодный конгресс общества по кальцификации тканей
Рим, Италия
- 26–27.05 – III Евразийский конгресс по ревматологии
Минск, Белоруссия
- 08–11.06 – Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (EULAR-2016)
Лондон, Великобритания
- 07–08.07 – Конференция по ревматологии
Иркутск, Россия
- 01–03.09 – XXXVI Скандинавский конгресс ревматологов
Рейкьявик, Исландия
- 01–04.09 – XVI Средиземноморский конгресс по ревматологии
Сараево, Босния и Герцеговина
- Первая декада сентября 2016 г. – II Академический саммит по ревматологии
Новосибирск, Россия
- 03–07.09 – Международный конгресс Европейского общества заболеваний органов дыхания
Лондон, Великобритания
- 08–10.09 – VI Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета
Казань, Россия
- 14–17.09 – Северо-Западная конференция по ревматологии
Санкт-Петербург, Россия
- 15–17.09 – XVII Международный конгресс по болезни Бехчета
Матера, Италия
- 20–23.09 – XVIII Конгресс ревматологических ассоциаций Азиатско-Тихоокеанского региона (АПЛАР)
Шанхай, Китай
- 21–24.09 – XV Международный конгресс по антифосфолипидному синдрому
Стамбул, Турция
- 05–07.10 – X Европейский конгресс по системной красной волчанке
Венеция, Италия
- 28.09–01.10 – XXIII Европейский педиатрический конгресс по ревматологии
Генуя, Италия
- 05–07.10 – Реабилитация в ревматологии: современный взгляд на проблему
Москва, Россия
- 19–21.10 – Научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Москва, Россия
- 31.10–03.11 – IX Междисциплинарный конгресс по боли в спине и боли в костях таза
Сингапур
- 04–06.11 – VI Азиатско-Тихоокеанский региональный конгресс по остеопорозу
Сингапур
- 11–16.11 – Ежегодный научный конгресс Американской коллегии ревматологов
Вашингтон, США
- 23–24.11 – III Съезд ревматологов Уральского федерального округа
Челябинск, Россия
- 08–09.12 – Школа «Педиатрическая ревматология»
Москва, Россия

ПЕРЕДОВАЯ

Алекберова З.С.

Болезнь Великого шелкового пути: от преданий в XXI век 1 (5)

Балабанова Р.М., Белов Б.С., Эрдес Ш.Ф.

Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? 6 (577)

Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.

Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. 2 (120)

Гаспарян А.Ю.

Навыки научной коммуникации важны для всех клиницистов 4 (359)

Коришунов Н.И., Курыгин А.Г., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Ялыцева Н.В.

Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание 5 (469)

Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А.

Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований 3 (230)

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Елисеев М.С.

Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) 6 (581)

Насонов Е.Л.

Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов 3 (238)

Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Клюквина Н.Г., Решетняк Т.М., Лисицына Т.А., Кошелева Н.М., Цанян М.Э., Меснянкина А.А., Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Середавкина Н.В., Герасимова Е.В.

Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов 1 (9)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Смирнов А.В., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л.

Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите 4 (385)

Алекберова З.С., Измаилова Ф.И., Гусева И.А., Денисов Л.Н., Глухова С.И., Попкова Т.В.

HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета 4 (367)

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.

Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом 5 (485)

Алексеева О.Г., Северинова М.В., Демидова Н.В., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Волков А.В., Насонов Е.Л.

Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом 6 (596)

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

Эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите — зависимость от суммарной дозы препарата 5 (506)

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

Интерлейкин 23 у больных системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: собственные результаты и обзор литературы 5 (493)

Денисов Л.Н., Зборовская И.А., Заводовский Б.В., Алиханов Б.А., Карапетян Л.В., Шалыгина В.А., Будущкина В.Е., Вакуленко О.Ю., Насруллаева А.Д., Сороцкая В.Н., Леонова Е.А., Мирончева А.И., Горячев Д.В.

Эффективность и переносимость геля «Кармолис» в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов (по результатам многоцентрового клинического исследования) 6 (619)

Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты 4 (397)

Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Глухова С.И., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л.

Влияние деносумаба на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты 2 (134)

Елисеев М.С., Владимиров С.А.

Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом 4 (375)

Елисеев М.С., Мукагова М.В., Глухова С.И.

Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой 1 (45)

Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В.

Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ 1 (17)

Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Смирнов А.В.

Рентгенологическое прогрессирование и его влияние на функциональный статус у пациентов с ранним ревматоидным артритом при 5-летнем наблюдении 3 (274)

Жебрун Д.А., Маслянский А.Л., Титов А.Г., Патрухин А.П., Костарева А.А., Гольцева И.С., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Тотолян А.А.

Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом 1 (58)

Каратеев А.Е., Алексеева Л.И.

Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе) 2 (169)

- Князева Л.А., Мещерина Н.С., Князева Л.И.,
Горайнов И.И., Степченко М.А., Понкратов В.И.
Влияние подкожной формы метотрексата
на структурно-функциональное состояние сосудистой
стенки у больных ревматоидным артритом 3 (258)
- Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н.,
Черёмухина Е.О., Александрова Е.Н., Ананьева Л.П.
Определение чувствительности новых критериев системной
склеродермии на российской популяции пациентов 4 (361)
- Корсакова Ю.Л., Годзенко А.А., Пчелинцева А.О.,
Григорьева О.Ю., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.
Результаты лечения устекинумабом больных
псориазическим артритом в Российской Федерации
по данным исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 2 (125)
- Крылов М.Ю., Никитинская О.А.,
Самаркина Е.Ю., Торопцова Н.В.
Ассоциация полиморфизма гена интерлейкина 1β
с постменопаузальным остеопорозом у женщин
в российской популяции 5 (502)
- Кузнецова Н.А., Колотова Г.Б.
Влияние особенностей течения заболевания
и проводимой терапии на качество жизни пациентов
с анкилозирующим спондилитом 1 (32)
- Лесняк О.М., Кадочникова Е.Ю., Алексеева Л.И.,
Дыдыкина И.Г., Ершова О.Б., Зайцева Е.М.,
Короткова Т.А., Попова Т.А., Сухарева М.Л.,
Таскина Е.А., Ходырев В.Н., Шарапова Е.П.,
Солодовников А.Г., Власов А.А.
Эффективность динамической электростимуляции
при остеоартрозе коленных суставов (результаты
многоцентрового рандомизированного исследования) 3 (281)
- Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е.,
Белова К.Ю., Бордакова Е.В., Гильманов А.Ж.,
Гуркина Е.Ю., Дорофеев В.В., Ершова О.Б.,
Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Каронова Т.Л.,
Марченкова Л.А., Назарова А.В., Пигарова Е.А.,
Рожинская Л.Я., Сафонова Ю.А., Скрипникова И.А.,
Ширинян Л.В., Юренева С.В., Якушевская О.В.
Профилактика, диагностика и лечение дефицита
витамина D и кальция у взрослого населения России
и пациентов с остеопорозом (по материалам
подготовленных клинических рекомендаций) 4 (403)
- Матьянова Е.В., Кошелева Н.М.,
Алекберова З.С., Александрова Е.Н.
Оценка активности ревматоидного артрита
во время беременности и после родов 2 (155)
- Матьянова Е.В., Кошелева Н.М.,
Алекберова З.С., Александрова Е.Н.
Влияние беременности на активность ревматоидного артрита
и его терапию по данным проспективного наблюдения 3 (266)
- Мишина О.С., Кортаева Т.В., Стародубов В.И., Насонов Е.Л.
Заболеваемость псориазическим артритом в России:
тенденции на современном этапе и перспективы 3 (251)
- Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.
Безопасность применения метотрексата в форме
раствора для подкожных инъекций у больных
ревматоидным артритом 4 (371)
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М.,
Лучихина Е.Л., Лукина Г.В., Николенко М.В.,
Билинская М.А., Дмитриева М.Е., Богодерева 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., Самигулина Р.Р.,
Кузнецова Е.Г., Демидова Н.В., Никишина Н.Ю.,
Федоренко Е.В., Герасимова Е.В., Злепко Е.А.,
Муравьева Н.В., Гриднева Г.И., Румянцев О.А.,
Касумова К.А., Алексеева А.В., Шорникова Н.С.,
Владимиров С.А., Гукасян Д.А., Тюрина Л.Н.,
Денисов Л.Н., Оскилко Т.Г., Кошкарлова Е.А.
Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным
Российского регистра больных артритом (сообщение I) 5 (472)
- Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н.,
Тарасова Г.М., Новиков А.А., Каратеев Д.Е.,
Лучихина Е.Л., Волков А.В., Юдкина Н.Н.,
Антелава О.А., Хелковская-Сергеева А.Н.,
Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.
Оценка иммуногенности и безопасности
23-валентной полисахаридной пневмококковой
вакцины у больных ревматическими заболеваниями 6 (586)
- Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П.
Коморбидность у больных ревматоидным артритом 2 (149)
- Николаева Е.В., Корсакова Ю.О., Курмуков И.А.,
Глухова С.И., Юдкина Н.Н., Волков А.В.
Возможности эхокардиографического определения
давления в легочной артерии у пациентов
с системными заболеваниями соединительной ткани:
данные ревматологического экспертного центра 1 (51)
- Николаева Е.В., Курмуков И.А., Юдкина Н.Н., Волков А.В.
Исследование центральной гемодинамики
с использованием катетеризации правых отделов
сердца и легочной артерии у пациентов с системными
заболеваниями соединительной ткани 6 (607)
- Новиков А.А., Александрова Е.Н.,
Герасимов А.Н., Каратеев Д.Е., Попкова Т.В.,
Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л.
Применение многопараметрического анализа
лабораторных биомаркеров для оценки активности
ревматоидного артрита 6 (591)
- Новикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г.,
Горбунова Ю.Н., Маркелова Е.И., Лучихина Е.Л.,
Фомичева О.Г., Новиков А.А., Александрова Е.Н.,
Божьева Л.А., Смирнов А.В., Волков А.В.,
Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.
Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним
ревматоидным артритом в рамках исследования
РЕМАРКА (предварительные данные) 1 (24)
- Петров А.В., Заяева А.А.
Клинико-сонографическая оценка активности
синовита у больных остеоартрозом коленных
суставов на фоне терапии 6 (603)
- Петров А.В., Фурсова В.А.
Клиническая гетерогенность раннего
аксиального спондилоартрита: анализ клинических
и рентгенологических данных
у больных крымской популяции 2 (139)

- Пчелинцева А.О., Жорняк А.П., Иониченок Н.Г., Панасюк Е.Ю., Ильина А.Е., Андрианова И.А., Губарь Е.Е., Цветкова Е.С., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.*
Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом (исследование ЭТАЛОН) 4 (379)
- Сороцкая В.Н., Вайсман Д.Ш., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.*
Динамика и достоверность показателей заболеваемости и смертности от анкилозирующего спондилита у взрослого населения Тульской области в сравнении с показателями по Российской Федерации 4 (409)
- Стребкова Е.А., Соловьева И.В., Шарапова Е.П., Мкртумян А.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л.*
Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела 4 (391)
- Терегулов Ю.Э., Хусаинова Д.К., Абдулганиева Д.И., Мухаметшина Ф.Н., Мангушева М.М.*
Интегральная жесткость артериальной системы и функция эндотелия у больных системной красной волчанкой 2 (143)
- Удовика М.И.*
Диацереин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом 6 (614)
- Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е.*
Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита 2 (162)
- Ходырев В.Н., Мартинчик А.Н., Лесняк О.М., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б.*
Обеспеченность витаминами и кальцием при ревматоидном артрите: оценка по потреблению и концентрации в плазме крови 1 (38)
- Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Денисов Л.Н.*
Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов 1 (63)
- ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**
Белов Б.С., Тарасова Г.М.
Инфекционный эндокардит в практике ревматолога: вопросы клинической картины и диагностики 3 (289)
- Белов Б.С., Шубин С.В., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.*
Реактивные артриты 4 (414)
- Волков А.В.*
Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани 1 (69)
- Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.*
Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите 6 (624)
- Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю.*
Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение 5 (512)
- Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.*
Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза 2 (175)
- ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ**
Ананьева Л.П.
Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии 6 (632)
- Баглай Е.О., Дубиков А.И.*
Тучные клетки — ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний 2 (182)
- Галушко Е.А., Гордеев А.В.*
Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы 3 (299)
- Насонов Е.Л.*
Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности 5 (522)
- Насонов Е.Л.*
Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи 4 (421)
- Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н., Алксанкин А.П., Насонов Е.Л.*
Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные 1 (78)
- ОБЗОРЫ**
Гордеев А.В., Захарова А.Ю., Мутовина З.Ю., Ананьева Л.П.
Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией 4 (434)
- Каратеев А.Е., Галушко Е.А.*
Поражение кишечника у больных спондилоартритами 2 (190)
- Коротаяева Т.В., Логинова Е.Ю.*
Эффективность цертолизумаба пэгола в лечении псориатического артрита 5 (553)
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А.*
Безопасность голимумаба по данным клинических исследований 2 (200)
- Муравьев Ю.В.*
Новые возможности контроля эффективности метотрексата при ревматоидном артрите 3 (308)
- Стребкова Е.А., Алексеева Л.И.*
Остеоартроз и ожирение 5 (542)
- Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.*
Значение вариабельности ритма сердца при ревматоидном артрите 6 (646)
- Эрдес Ш.Ф.*
Цертолизумаба пэгол в лечении аксиального спондилоартрита 6 (641)

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Каледа М.И., Никишина И.П.

Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике 2 (204)

Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р.

Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба при рефрактерном системном ювенильном артрите с поражением легких и синдромом активации макрофагов 4 (446)

Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С., Салугина С.О., Алекберова З.С.

Болезнь Бехчета у детей (российский опыт) 3 (312)

Никишина И.П., Каледа М.И.

Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита 1 (84)

Осминина М.К., Генпе Н.А.

Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии 2 (214)

Чикова И.А., Костик М.М., Синельникова Е.В., Дубко М.Ф., Красногорская О.Л., Имельбаев А.И., Полозов Р.Н., Бучинская Н.В., Исупова Е.А., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Насыров Р.А., Часнык В.Г.

Пахидермодактилия в практике ревматолога 3 (319)

РЕВМООРТОПЕДИЯ

Иванов Д.В., Макаров С.А., Каратеев Д.Е., Павлов В.П., Макаров М.А., Логунов А.Л., Никишина И.П., Шелепина Т.А., Амирджанова В.Н.

Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных ювенильным артритом 3 (323)

Павлов В.П.

50-летний юбилей отделения ревмоортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: итоги и перспективы 1 (94)

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Сухарева М.Л., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф., Агасаров Л.Г.

Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний 5 (564)

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

Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями 5 (558)

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Цанян М.Э., Насонов Е.Л.

Опыт применения белимуаба у больных системной красной волчанкой 3 (329)

Дубинина Т.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф.

Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? 4 (452)

Логонова Е.Ю., Коротаева Т.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.

Опыт клинического применения устекинуаба в лечении раннего псориатического артрита в рамках стратегии лечения до достижения цели 3 (336)

Муравьев Ю.В., Алексеева А.В.,

Раденска-Лоповок С.Г., Лебедева В.В.

Случай вызванной лефлуномидом клинико-морфологической регрессии АА-амилоидоза и ремиссии болезни Стилла взрослых 4 (456)

Шяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н., Смирнов А.В.

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога (семейные наблюдения) 5 (568)

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Фролова Н.Ф., Корсакова Л.В., Столяревич Е.С., Никонорова Н.О., Бекетова Т.В.

Дебют АНЦА-ассоциированного системного васкулита под маской ревматоидного артрита 6 (653)

ИСТОРИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

Абдулганиева Д.И., Спиридонов В.А., Ситдииков А.Г., Жолобов А.И., Газимзянов И.Р., Баранов В.С., Эрдес Ш.Ф., Протопопов М.С., Афанасьева Т.Ю., Гарифуллина А.Г.

Анкилозирующий спондилит в Волжской Булгарии 3 (342)

ДИСКУССИЯ

Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.

Освещение данных о безопасности лекарственных препаратов в медицинской литературе 3 (346)

Ребров А.П., Акулова А.И., Гайдукова И.З.

Паллиативная помощь при спондилоартритах — есть ли в ней потребность? 2 (220)

ХРОНИКА

Фадиев Г.Р.

Тюменская ревматологическая служба 4 (460)

ЮБИЛЕЙ

К 70-летию академика РАН Вадима Ивановича Мазурова 1 (99)

ИНФОРМАЦИЯ

Авдеева А.С., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.

Европейский конгресс ревматологов, Рим (10–13 июня 2015 г.), — проблемы ревматоидного артрита 6 (661)

Середакина Н.В., Денисов Л.Н., Коротаева Т.В., Кондратьева Л.В., Подряднова М.В.

XV Средиземноморский конгресс по ревматологии (Турция, Стамбул, 28–31 августа 2014 г.) 1 (101)

Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Дубиков А.А., Дубинина Т.В., Иванова О.Н., Коротаева Т.В., Лапина С.А., Несмеянова О.Б., Никишина И.П., Оттева Э.Н., Раскина Т.А., Ребров А.П., Румянцева О.А., Ситало А.В., Смирнов А.В.

О терминологии спондилоартритов 6 (657)

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №12 от 21 марта 2015 г. 3 (350)

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №11 от 18 октября 2014 г. 1 (107)

Список мероприятий по ревматологии на 2015 г. 1 (110)

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЗА 2014 г.

1 (111)