

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2016 (54) 2

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. Смоллен — 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:

Антелава О.А.

«Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика».

Пойкилодерматомиозит

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия

В.В. Бадюкин, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

А.Б. Зборовский, Волгоград, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

А.Е. Каратеев, Москва, Россия

В.Н. Коваленко, Киев, Украина

В.И. Коненков, Новосибирск, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

А.М. Лиля, Санкт-Петербург, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

В.И. Макарова, Архангельск, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

В.П. Павлов, Москва, Россия

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

Я.А. Сигидин, Москва, Россия

Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia

V.V. Badokin, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia

A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

A.E. Karateev, Moscow, Russia

V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine

V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia

N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

A.M. Lila, St. Petersburg, Russia

G.V. Lukina, Moscow, Russia

V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia

L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

V.P. Pavlov, Moscow, Russia

S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia

A.P. Rebrov, Saratov, Russia

Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia

N.F. Soroka, Minsk, Belarus

V.N. Sorotskaya, Tula, Russia

T.M. Chernykh, Voronezh, Russia

N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Тел.: главный редактор (499) 614-4490

ответственный секретарь (499) 614-4285

зав. редакцией

Вера Николаевна Калмыкова

(499) 614-4490

e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна.

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

Архив журнала «Научно-практическая
ревматология» в сети Интернет:

<http://www.rheumatolog.ru>

<http://www.elibrary.ru>

<http://www.rheumat-journal.ru>

<http://rsp.ima-press.net>

**Научно-практическая ревматология,
2016;54(2):118–239**

© 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

- Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные 122
Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом — 2015 129
Бекетова Т.В., Волков М.Ю.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) . . . 138
*Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Лукина Г.В., Канонирова М.А.,
Муравьев Ю.В., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С., Насонов Е.Л.*

- Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке 145
Панафидина Т.А., Сохова М.А., Попкова Т.В., Черкасова М.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.

- Ассоциация экспрессии генов в крови больных ревматоидным артритом с клиническими
и лабораторными показателями до и после терапии метотрексатом 155
*Четина Е.В., Демидова Н.В., Каратеев Д.Е., Маркова Г.А., Макаров М.А.,
Коломацкий В.В., Логунов А.Л., Нарышкин Е.А., Липина М.М., Макаров С.А., Кузин А.Н.*

- Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии,
проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения) 164
*Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г., Горбунова Ю.Н.,
Маркелова Е.И., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Александрова Е.Н.,
Демидова Н.В., Канонирова М.А., Лукина Г.В., Волков А.В., Насонов Е.Л.*

- Изменения уровней ангиотензина II, альдостерона и фактора роста фибробластов
у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей 171
Комарова Е.Б., Ребров Б.А.

- Мультицентровое открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование эффективности
и безопасности при ревматоидном артрите метотрексата в форме концентрированного раствора
для подкожного введения и в форме таблеток в дозе 15 мг/нед 175
Муравьев Ю.В., Мазуров В.И., Насонов Е.Л.

- Особенности состояния иммунного статуса при ревматоидном артрите
в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана 183
Ахмедов Х.С.

- Многофакторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии
Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета 187
*Ершова О.Б., Белова К.Ю., Барышева Ю.В., Ганерт О.А.,
Калугина В.В., Назарова А.В., Новикова И.В., Романова М.А., Сеницына О.С.*

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Полимйозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика 191
Антелава О.А.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов 199
Галушко Е.А., Гордеев А.В.

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке 206
Меснянкина А.А.

ОБЗОР

- Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома 219
Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- Панникулит при дерматомиозите 227
Антелава О.А., Егорова О.Н., Белов Б.С., Раденска-Лоповок С.Г., Хелковская-Сергеева А.Н., Глухова С.И.

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Экспериментальное профилактическое армирование проксимального отдела бедренной кости
при системном остеопорозе — основные вопросы и противоречия в ортопедической практике 233
Матвеев А.Л., Дубров В.Э., Минасов Б.Ш., Минасов Т.Б., Нехожин А.В.

НЕКРОЛОГ

- Валерий Андреевич Мякоткин 239

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data 122
Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- The 2015 International guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis 129
Beketova T.V., Volkov M.Yu.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. 138
*Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Gridneva G.S., Lukina G.V., Kanonirova M.A.,
Muravyev Yu.V., Kasumova K.A., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Avdeeva A.S., Nasonov E.L.*
- Clinical value of BAFF and APRIL concentrations in systemic lupus erythematosus 145
Panafidina T.A., Sokhova M.A., Popkova T.V., Cherkasova M.V., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L.
- Association of blood gene expressions in rheumatoid arthritis patients with clinical
and laboratory parameters before and after methotrexate therapy 155
*Chetina E.V., Demidova N.V., Karateev D.E., Markova G.A., Makarov M.A.,
Kolomatsky V.V., Logunov A.L., Naryshkin E.A., Lipina M.M., Makarov S.A., Kuzin A.N.*
- Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis
during Treat-to-target antirheumatic therapy: According to 18-month follow-up findings 164
*Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., Kirillova I.G., Gorbunova Yu.N.,
Markelova E.I., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Novikov A.A., Aleksandrova E.N.,
Demidova N.V., Kanonirova M.A., Lukina G.V., Volkov A.V., Nasonov E.L.*
- Changes in the levels of angiotensin II, aldosterone, and fibroblast growth factor
in patients with rheumatoid arthritis in relation to clinical features. 171
Komarova E.B., Rebrov B.A.
- Twelve-week multicenter open-label randomized comparative study of the efficacy and safety of methotrexate
as a concentrated solution for subcutaneous administration and as 15-mg tablets per week for rheumatoid arthritis. 175
Muravyev Yu.V., Mazurov V.I., Nasonov E.L.
- Specific features of the immune status in rheumatoid arthritis in relation
to the climatic, geographical, and environmental zones of Uzbekistan 183
Akhmedov Kh.S.
- The multifactorial pattern of osteoporosis: A review of the researches of the Department
of Therapy, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University 187
*Ershova O.B., Belova K.Yu., Barysheva Yu.V., Ganert O.A.,
Kalugina V.V., Nazarova A.V., Novikova I.V., Romanova M.A., Sinitsyna O.S.*

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Polymyositis/dermatomyositis: differential diagnosis 191
Antelava O.A.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21st CENTURY

- The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. 199
Galushko E.A., Gordeev A.V.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- Cellular and molecular biomarkers and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus. 206
Mesnyankina A.A.

REVIEW

- New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. 219
Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M.

PRACTICE CASES

- Panniculitis in dermatomyositis 227
Antelava O.A., Egorova O.N., Belov B.S., Radenska-Lopovok S.G., Khelkovskaya-Sergeeva A.N., Glukhova S.I.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Experimental prophylactic reinforcement of the proximal femur in systemic osteoporosis:
General problems and contradictions in orthopedic practice. 233
Matveev A.L., Dubrov V.E., Minasov B.Sh., Minasov T.B., Nekhozhin A.V.

OBITUARY

- Valery Andreevich Myakotkin. 239

Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные

Попкова Т.В.¹, Новикова Д.С.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, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

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

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова; popkovatv@mail.ru

Contact: Tatiana Popkova; popkovatv@mail.ru

Поступила 15.02.16

В статье представлены последние данные, посвященные влиянию традиционных факторов кардиоваскулярного риска, хронического воспаления, противоревматической терапии (базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов) на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; кардиоваскулярные факторы риска; аутоиммунное воспаление; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-128.

CARDIOVASCULAR DISEASES IN RHEUMATOID ARTHRITIS: LATEST DATA

Popkova T.V.¹, Novikova D.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The paper gives the latest data on the impact of traditional cardiovascular risk factors, chronic inflammation, antirheumatic therapy (disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents) on the cardiovascular system.

Key words: rheumatoid arthritis; cardiovascular risk factors; autoimmune inflammation; disease-modifying antirheumatic drugs; biological agents.

For reference: Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):122-128 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-122-128>

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ) характеризуются хроническим прогрессирующим течением с поражением многих систем организма, ведущим к снижению продолжительности жизни больных, потере профессиональных и социальных навыков, инвалидизации в трудоспособном возрасте. Распространенность РЗ среди взрослого населения достигает 2%. Наиболее ярким представителем иммуновоспалительных РЗ является ревматоидный артрит (РА) [1].

Известно, что РА — заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2]. Изучение иммунопатогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенностей их диагностики и лечения при РА актуально с позиций фундаментальной, прикладной медицины и требует междисциплинарного подхода к ведению больных, с участием ревматологов, кардиологов и терапевтов. Решение данной проблемы предполагает оценку распространенности ССЗ, кардиоваскулярных факторов риска и метаболических нарушений; выделение групп пациентов, предрасположенных к развитию ССО; изучение влияния противоревматических препаратов на сердечно-сосудистую систему; разработку комплекса профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска ССО; создание системы динамического контроля и наблюдения за развитием сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных. На заседании бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук Российской академии наук, которое состоялось 26 февраля 2015 г., рассматривались вопросы, посвященные кардиоваскуляр-

ной патологии при РЗ, и было принято постановление: «Считать проблему ССЗ, связанных со структурными, функциональными и морфологическими изменениями сердца и сосудов при иммуновоспалительных РЗ, теоретически и практически значимой в отношении расширения представлений о роли иммунных нарушений в развитии атеросклеротического поражения сосудов и требующей специальных подходов к диагностике и лечению ССО. С целью повышения образовательного уровня врачей, вовлеченных в ведение пациентов с РЗ и сердечно-сосудистой патологией в регионах России, поручить ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой разработать методические рекомендации, справочные информационные материалы по первичной диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых расстройств у больных иммуновоспалительными РЗ для ревматологов, терапевтов, кардиологов, работающих в общей медицинской практике».

Метаанализ проспективных исследований свидетельствует о повышении риска кардиоваскулярной летальности при РА на 48% по сравнению с общей популяцией. Данный показатель сопоставим с таковым у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [3]. Основными причинами высокой смертности от ССО при РА являются ускоренное прогрессирование атеросклероза и развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). Риск ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта — в 1,9 раза, ХСН — в 1,8 раза по сравнению с общей популяцией, причем его существенное увеличение отмечено на самой ранней стадии заболева-

ния. Результаты, полученные в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подтверждают эти данные: у 40,3% пациентов с РА кардиальная патология была основной причиной летальности. Наиболее часто ССО развиваются у больных РА с низким или умеренным кардиоваскулярным риском, согласно существующим стандартным методам его определения, но с высокой клинико-иммунологической активностью болезни [4].

ССО, обусловленные атеросклерозом, при РА имеют особенности, характеризующиеся многососудистым поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома, увеличением летальности после первого ИМ, высокой частотой «бессимптомного» ИМ, в том числе еще до развития клинических проявлений РА [5, 6]. По данным патоморфологического исследования у больных РА отмечен низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, но при этом — высокая частота «ранимых» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки.

При РА наблюдается высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов, составляющая 25–45% (увеличение толщины комплекса интима–медиа — tКИМ — сонных артерий, кальциноз коронарных артерий) [2, 7]. Такие маркеры поражения сердечно-сосудистой системы, как дисфункция эндотелия, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, диастолическая дисфункция миокарда левого и правого желудочков, в 35–50% случаев регистрируются уже на ранних стадиях заболевания, причем степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением длительности болезни [8–10].

В то же время заболеваемость и летальность при РА могут быть обусловлены не только осложнениями, связанными с атеросклерозом, но и другими формами патологии сердечно-сосудистой системы — неишемической сердечной недостаточностью, микроваскулярной дисфункцией, кардиальной автономной нейропатией (увеличение интервала Q–T, снижение вариабельности ритма сердца), нарушениями ритма сердца [9, 11, 12].

К основным причинам развития ХСН при РА, помимо ишемической кардиопатии, относят миокардит, патологию микроциркуляторного русла и васкулит коронарных артерий [11]. Для больных РА характерно малосимптомное течение ХСН; ее предикторами являются дисфункция миокарда, в частности — нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка [10], снижение фракции сердечного выброса и увеличение массы миокарда левого желудочка. У пациентов с РА прослежена связь ХСН с артериальной гипертензией (АГ), курением, длительностью и системными проявлениями заболевания, а также маркерами воспаления.

В развитии ССО важная роль принадлежит традиционным факторам риска (ТФР). По данным метаанализа, посвященного влиянию ТФР на развитие кардиоваскулярных событий у пациентов с РА, показано, что наличие АГ, СД 2-го типа, курения, гиперлипидемии и ожирения в 1,5–2,5 раза увеличивает риск ССО у пациентов с РА [13]. Результаты исследования РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах) подтверждают, что большинство пациентов с ранним РА еще до начала терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и глюкокортикоидами (ГК) имеют высокий риск ССО, что обусло-

влено высокой частотой таких ТФР, как дислипидемия (ДЛП, 84%), АГ (62%) и ожирение (55%), субклинических и клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы [4].

Необходимо отметить, что роль нарушений липидного и жирового обмена в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА изучена недостаточно и клиническое значение ТФР в развитии ССО у больных РА «парадоксально» [14, 15]. Показано, что у больных с высокой активностью РА уровни холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ниже, чем в общей популяции, и обратно коррелируют с концентрацией маркеров воспаления [16]. Такой характер изменения липидного спектра получил название «липидный парадокс» и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Ассоциация между низким уровнем ХС ЛПНП и высоким кардиоваскулярным риском при РА аналогична «парадоксальной эпидемиологии» кардиоваскулярных факторов риска у больных с терминальной стадией ХСН и хронической почечной недостаточностью, у которых более высокий уровень ХС ЛПНП ассоциировался с лучшей выживаемостью пациентов. Это может быть связано с тем, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений системы транспорта ХС крови и приводит к изменению количественных и качественных показателей липидного спектра крови [17]. Но высокий уровень ХС ЛПНП также ассоциируется с повышением риска ИМ, что позволяет предположить актуальность гиполипидемической терапии статинами даже на фоне эффективного противовоспалительного лечения. Значение нарушений системы транспорта ХС крови в развитии ССО при РА требует дальнейшего изучения с целью определения целевых значений показателей липидного спектра крови и разработки возможных мер по коррекции нарушений липидного обмена.

Отмечена и парадоксальная взаимосвязь индекса массы тела (ИМТ) с сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с РА. Высокий ИМТ оказывает «протективное» действие при условии низкого значения СОЭ, а дефицит ИМТ, отражающий тяжесть РА, является фактором риска сердечно-сосудистой летальности [15]. Однако в 9-летнем проспективном исследовании BARFOT показано увеличение ИМТ у больных ранним РА с 25,4 до 26 кг/м² [18], а повышение ИМТ >28 кг/м², в свою очередь, являлось независимым фактором риска тяжелого течения РА (высокой активности заболевания, короткой ремиссии, высоких значений HAQ), ускоренного развития ССО и СД [19]. Пациенты с РА могут иметь нормальный или даже низкий ИМТ, но при этом потеря мышечной массы компенсируется за счет увеличения общей доли жировой ткани, поэтому требуется дальнейшее изучение нарушений жирового обмена на фоне терапии БПВП, генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и уточнение нормальных границ ИМТ для больных РА.

У 50% больных ранним РА выявлено сочетание ≥3 ТФР ССЗ и высокой частоты метаболического синдрома (МС), что ассоциируется с высокой встречаемостью субклинического поражения сердца и сосудов [20]. Хроническое/аутоиммунное воспаление играет ведущую роль в формировании МС у больных РА, так как увеличение концентрации острофазовых белков, провоспалительных цитокинов, клеточных молекул адгезии ассоциируется с различными компонентами МС: ожирением, нарушени-

ем толерантности к глюкозе, липидного обмена и АГ. Установлено, что у пациентов с сочетанием РА и МС наблюдается более высокая активность РА. Жировая ткань рассматривается как важный «иммуноэндокринный» орган, клетки которого (адипоциты) синтезируют широкий спектр провоспалительных медиаторов (цитокины и адипоцитокينات), участвующих в развитии воспаления у пациентов как с атеросклеротическим поражением сосудов, так и с РА [21].

Для РА характерно развитие широкого спектра коморбидных состояний: гипотиреоза, хронической болезни почек, депрессии, синдрома обструктивного апноэ во сне, гиповитаминоза D, гипергомоцистеинемии, гиперурикемии, тромбофилии, пародонтоза, которые ассоциируются с нарастанием кардиоваскулярного риска [22].

В многочисленных исследованиях показано, что при РА развитие ССО обусловлено не только ТФР, но и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний [2]. До начала заболевания происходит накопление ТФР, а затем системное ревматоидное воспаление способствует развитию клинических проявлений ССЗ. После дебюта РА отмечено увеличение риска развития ИМ на 60%.

Важную роль в развитии ССО при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суставным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов. Доказано существование тесной связи между прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и гиперпродукцией широкого спектра провоспалительных медиаторов и аутоантител (ревматоидный фактор — РФ, антитела к цитруллинированным белкам — АЦБ), отражающих выраженность воспаления, патологическую активацию врожденного и приобретенного иммунитета и дисфункцию эндотелия. В связи с этим особый интерес представляет изучение патогенетического значения АЦБ, гиперпродукция которых при РА ассоциируется с синтезом протромботических и провоспалительных медиаторов, окислительным стрессом, увеличением тКИМ сонных артерий и высоким риском кардиоваскулярной летальности [23].

У больных РА относительный риск (ОР) ССО в 7 раз выше ($ОР=7,47$) при сочетании более двух ТФР и трех связанных с РА факторов риска [24]. Именно сочетание ТФР ССЗ и системного воспаления определяет развитие и скорость прогрессирования атеросклероза при РА [25]. Эти данные согласуются с результатами метаанализа, в котором показано, что у пациентов с ранним РА по сравнению с контролем существенно выше тКИМ и частота атеросклеротических бляшек (АТБ) сонных артерий, а высокая воспалительная активность вносит существенный вклад в увеличение тКИМ сонных артерий [26]. У больных ранним РА ($n=804$; 10 лет наблюдения) сохраняющаяся умеренная или высокая активность заболевания и отсутствие стойкой ремиссии приводят к увеличению риска смертности, независимо от возраста, пола, статуса курения, терапии РА, позитивности по РФ [18]. Можно предположить, что пациенты, нуждающиеся в проведении интенсивной противоревматической терапии, относятся к более тяжелому, прогностически неблагоприятному «субтипу» РА, характеризующемуся также высоким кардиоваскулярным риском.

Следует обратить внимание на существование общих факторов риска развития РА и атеросклеротического

поражения сосудов, к которым, наряду с ТФР (курение, СД, ожирение, пародонтоз), относятся полиморфизмы ряда генов, кодирующих антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR-B1), фактор некроза опухоли (ФНО) 308 (rs1800629), а также факторы транскрипции, регулирующие синтез провоспалительных медиаторов — NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), MHC2TA (Class II, Major Histocompatibility Complex, Transactivator), IFR (interferon regulatory factor) [27].

Таким образом, аутоиммунное воспаление — основной фактор риска развития клинических и субклинических проявлений атеросклероза, поэтому не случайно хронический артрит рассматривают как «естественную» модель для изучения атеросклероза, и фактически ускоренное развитие последнего можно рассматривать как своеобразное системное проявление РА.

Существующие шкалы (SCORE, Фрамингемская, Рейнольдса, QRISK II, ACC/ANA 2013), основанные на учете ТФР ССЗ, даже при введении поправочных коэффициентов не всегда позволяют объективно оценить кардиоваскулярный риск у больных РА [22, 28]. Это диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых методов эффективного прогнозирования ССО. Существуют данные, что увеличение тКИМ сонных артерий и наличие АТБ позволяют более точно стратифицировать кардиоваскулярный риск у пациентов с РА [29].

В последние годы для улучшения стратификации суммарного риска ССО ведется поиск и разработка различных моделей, с помощью которых можно оценить индивидуальный риск для каждого пациента с РА (ATACC-RA consortium — A TransAtlantic Cardiovascular Risk Calculator for Rheumatoid Arthritis) [22].

Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии, которая позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снизить риск кардиоваскулярных катастроф. Следует особо подчеркнуть, что данные, полученные в отношении кардиоваскулярных эффектов противовоспалительных препаратов, используемых для лечения РА, могут иметь существенное значение для разработки новой стратегии профилактики и лечения атеросклеротического поражения сосудов.

Полагают, что эти препараты, с одной стороны, обладают антиатерогенным действием за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза, с другой — могут оказывать как позитивное, так и негативное влияние на сосудистую стенку, систему транспорта ХС и свертывание крови, тем самым разнонаправленно влияя на риск ССО.

По данным эпидемиологических исследований, высокая активность РА ассоциируется с увеличением кардиоваскулярного риска, а применение БПВП (метотрексат — МТ) и ГИБП (ингибиторы ФНОα) — со снижением риска ССО. В течение последних 20 лет наблюдается снижение общей летальности при РА, во многом связанное с совершенствованием стратегии противовоспалительной терапии («Лечение до достижения цели» — Treat to target, T2T), направленной на достижение ремиссии заболевания [30]. Напомним, что эта стратегия основана на применении МТ начиная с ранних стадий болезни, а при недостаточной эффективности монотерапии МТ — комбинированной тера-

пии МТ и ГИБП. После внедрения в повседневную клиническую практику стратегии раннего назначения БПВП и ГИБП активность и тяжесть РА уменьшились, однако возможности снижения риска ССО при использовании стратегии Т2Т остаются недостаточно изученными. С одной стороны, тенденция к снижению смертности от ССЗ при РА отсутствует, несмотря на внедрение новых высокоэффективных методов лечения заболевания [31], с другой — новые подходы к лечению РА и достижение ремиссии заболевания ассоциируются со значительным снижением общей смертности и частоты ССО [32]. Риск развития ССО у больных РА, находящихся в ремиссии, на 53% ниже, чем у больных с сохраняющейся высокой активностью заболевания. Интересными представляются данные первого проспективного исследования влияния низкой активности РА на риск ССО [33]. Частота фатальных ССО у больных с низкой активностью РА значимо ниже (6,9%), чем у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (52,9%), причем только использование МТ является значимым кардиопротективным фактором.

В настоящее время убедительно показано, что МТ позволяет не только эффективно контролировать клиническую активность РА, но и снижать риск сердечнососудистой патологии [34, 35]. Механизмы действия МТ связаны с подавлением образования таких медиаторов воспаления и атерогенеза, как интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ1 и ФНО α [36], который в свою очередь обусловлен индукцией образования аденозина, обладающего мощной противовоспалительной активностью. Однако имеются данные и о прямом антиатерогенном эффекте МТ. На модели холестерина атеросклероза (cholesterol-fed) у кроликов показано, что МТ подавляет образование новых АТБ и снижает экспрессию провоспалительных биомаркеров в макрофагах [37]. Недавно появились данные, позволяющие по-новому оценить механизмы антиатерогенного действия МТ [38]. Считается, что, поскольку дисфункция эндотелия предшествует развитию атеросклероза, большое значение имеет применение препаратов, способных активировать цитопротективные сигнальные пути, предотвращающие (или отменяющие) дисфункцию эндотелия. Один из этих важных цитопротективных путей регулируется аденозинмонофосфат-активированной киназой (АМФК). Установлено, что в клетках сосудистого эндотелия АМФК проявляет многообразные протективные эффекты, включающие усиление образования синтазы оксида азота, предотвращение апоптоза и окислительного повреждения эндотелиальных клеток. Введение МТ NZWxBXSB F1 мышам, у которых спонтанно развивается воспалительная васкулопатия, существенно снижает выраженность повреждения сосудов. Этот эффект связан с активацией АМФК, опосредуемой фосфорилированием CREB (cyclic AMF response element-binding protein), и не зависит от синтеза аденозина. У пациентов, страдающих РА, отмечается снижение противовоспалительной и антиоксидантной активности ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и нарушение обратного транспорта ХС из клеток, коррелирующее с активностью воспаления. Следует напомнить, что обратный транспорт ХС из макрофагов осуществляется главным образом за счет мембранных транспортеров, к которым относятся SR-B1 (scavenger receptor class B type 1), ABCA1 (ATP-binding cassette A1) и ABCG1 (ATP-binding cassette G1). При этом параметр, получивший название «способность к обратному транспорту ХС» (CEC-serum cholesterol efflux

capacity), коррелирует с нарушениями функции сосудистой стенки и риском развития атеросклероза. Установлено, что лечение МТ ассоциируется с увеличением концентрации ХС ЛПВП в сыворотке на фоне усиления ABCA1- и SR-B1-опосредованного обратного транспорта ХС из макрофагов. Таким образом, снижение риска ССО на фоне лечения МТ при РА определяется не только противовоспалительными эффектами этого препарата, но и способностью оказывать специфический антиатерогенный эффект, связанный с прямым влиянием на функцию липопротеидов (ЛП), их транспорт и поглощение ХС макрофагами. Выраженное противовоспалительное и антиатерогенное действие, положительный профиль безопасности и многочисленные данные о «кардиопротективном» эффекте МТ при РА послужили основанием для проведения контролируемых исследований, цель которых — подтверждение гипотезы о воспалительной природе атеросклероза как в общей популяции пациентов, страдающих ИБС, так и у больных ИБС и РА. В исследование CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) планируется включить более 7000 пациентов, перенесших ИМ и/или страдающих СД 2-го типа либо МС [39]. Больные будут разделены на две группы, в одной из которых будут назначены низкие дозы МТ (15–20 мг/нед), в другой — плацебо (ПЛ). Основным показателем эффективности будет частота развития ИМ, инсульта и летальных исходов, связанных с сердечнососудистой патологией, а дополнительным — общая летальность, потребность в реваскуляризации миокарда, частота развития ХСН. В исследование CADERA (Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis) войдут пациенты, которые будут получать МТ или комбинированную терапию МТ и ингибитором ФНО α этанерцептом [40]. Основным показателем эффективности будет широкий спектр параметров магнитно-резонансной томографии, отражающих патологию коронарных сосудов и миокарда.

В свете современной концепции о воспалительной природе атеросклероза несомненный интерес представляет изучение сердечнососудистых эффектов ГК [35]. В большинстве рандомизированных клинических исследований показано, что у больных РА низкие дозы ГК в течение 1–3 лет значимо не увеличивают сердечнососудистый риск, но длительное использование ГК приводит к увеличению риска ССЗ. Комбинированная терапия ГК в низких дозах (<7,5 мг/сут) и БПВП способствует нормализации индекса атерогенности, улучшению эндотелиальной функции, снижению инсулинорезистентности параллельно со снижением активности болезни. Длительное (2–5 лет) применение низких доз ГК (4–6 мг/сут) ассоциируется с увеличением риска развития АГ на 30%, свыше 5 лет — с увеличением риска развития АГ на 37% и ИМ на 16%. В популяционном исследовании (регистр CORRONA) доказано 5-кратное увеличение риска ССО в группе больных, получающих ГК в дозе >7,5 мг/сут.

ФНО α рассматривают как один из ключевых медиаторов атерогенеза, поскольку он индуцирует дисфункцию эндотелия; усиливает экспрессию клеточных молекул, способствующих миграции лейкоцитов в сосудистую стенку; принимает участие в «дестабилизации» АТБ; подавляет антикоагулянтные и усиливает прокоагулянтные свойства сосудистого эндотелия; вызывает нарушение сократимости миокарда; принимает участие в синтезе острофазовых белков [41]. Данные клинико-эпидемиологических исследований и их метаанализы свидетельствуют о снижении

частоты ССО у пациентов, получавших ингибиторы ФНО α [35], несмотря на увеличение уровней ХС ЛПНП и общего ХС. Таким образом, положительный кардиоваскулярный эффект ингибиторов ФНО α у больных РА трудно объяснить динамикой изменения концентрации ЛП в крови. Хотя гиперпродукция ФНО α участвует в развитии ХСН, применение ингибиторов ФНО α у пациентов с ХСН (в том числе с РА) не только не приводит к улучшению состояния больных, но и способствует декомпенсации ХСН.

Многочисленные исследования указывают на связь между повышением уровня ИЛ6, прогрессированием атеросклероза и развитием сосудистых осложнений как в общей популяции пациентов с ИБС, так и при ее сочетании с РА [42]. В рамках программы скрининга генома (Genome Wide Association Studies) выявлена ассоциация между носительством однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism – SNP) гена, кодирующего ИЛ6-рецептор (IL6R rs7529229) и риском развития ИБС [43]. Это позволило предположить, что моноклональные антитела, блокирующие рецептор ИЛ6 тоцилизумаб (ТЦЗ), которые с успехом применяются для лечения РА [41], могут предотвращать развитие атеросклеротического поражения сосудов [44]. Однако, по нашим данным, на фоне лечения ТЦЗ параллельно снижению воспалительной активности заболевания наблюдаются повышение концентрации ХС и ХС ЛПНП, увеличение тКИМ сонных артерий, а у ряда пациентов отмечено появление АТБ в сонных артериях [45, 46]. Разумеется, эти результаты требуют дополнительного анализа и динамического наблюдения больных РА. Предполагается, что, несмотря на повышение концентрации атерогенных ЛП на фоне лечения ТЦЗ, подавление активности воспаления опосредованно приводит к улучшению качественного состава частиц ХС ЛПВП, тем самым нивелируя негативные эффекты гиперлипидемии. Ретроспективный анализ результатов контролируемых исследований свидетельствует о том, что развитие ССО у пациентов с РА на фоне лечения ТЦЗ ассоциируется не с негативной динамикой липидов сыворотки, а с сохраняющейся активностью воспалительного процесса [47].

По данным анализа результатов III фазы исследований абатацепта (АБЦ), у больных РА отмечен относительно благоприятный профиль кардиоваскулярной безопасности (отсутствие достоверных различий по частоте развития ИМ, остановки сердца, АГ и ХСН между пациентами, получающими АБЦ в сочетании с БПВП, и больными на терапии БПВП и ПЛ).

Изучение влияния ритуксимаба (РТМ) на развитие атеросклеротического поражения сосудов позволяет по-новому взглянуть на роль В-клеточного (гуморального) звена иммунитета в патогенезе этой патологии [48]. По нашим данным, при РА эффективная терапия РТМ ассоции-

руется с повышением концентрации ХС ЛПВП, снижением индекса атерогенности, минимальным увеличением уровней ХС, ХС ЛПНП, а также положительной динамикой тКИМ сонных артерий [49]. Кроме того, отмечено стойкое благоприятное влияние РТМ на такой предиктор внезапной сердечной смерти, как вариабельность ритма сердца [50]. Таким образом, подавление активности РА на фоне лечения РТМ приводит к снижению риска кардиоваскулярной патологии.

Несмотря на применение препаратов, снижающих активность РА, риск ССО остается повышенным по сравнению с общей популяцией. И это не удивительно, так как уменьшение активности РА – лишь одна сторона «медали». Другим важным пунктом профилактики ССО является адекватный контроль ТФР ССЗ. Наряду с противовоспалительной терапией существенное место в профилактике кардиоваскулярной летальности при РА принадлежит статинам, которые, помимо снижения ЛП, обладают многообразными противовоспалительными и иммуномодулирующими плеiotропными эффектами, имеющими прямое отношение к иммунопатогенезу этого заболевания. При РА применение статинов ассоциируется с подавлением клинических и лабораторных показателей активности и снижением общей летальности на 20% [51]. Статины являются «краеугольным камнем» первичной и вторичной профилактики ССО, в том числе и у больных РА [52]. Недавно доказано, что низкая приверженность лечению статинами ведет к увеличению кардиоваскулярного риска как при первичной, так и при вторичной профилактике ССО, особенно у больных СД и РА [53].

Представленный далеко не полный перечень проблем, находящихся на стыке ревматологии, кардиологии и терапии, свидетельствует об актуальности изучения кардиоваскулярной патологии при иммуновоспалительных РЗ. Эти исследования имеют важное теоретическое и практическое значение для разработки новых подходов к профилактике и лечению патологии сердечно-сосудистой системы при РЗ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Материалы доложены на заседании бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук Российской академии, которое состоялось 26 февраля 2015 г. (Москва).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p.]
2. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678-702 [Popkova TV, Novikova DS,
3. Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678-702].
4. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:253-61. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007

4. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381-6 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
5. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:722-32. doi: 10.1002/art.20878
6. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Безболевая ишемия миокарда и нарушения ритма сердца у женщин с ревматоидным артритом. Клиницист. 2013;(3-4):31-40 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Silent myocardial ischemia and cardiac arrhythmias in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist*. 2013;(3-4):31-40 (In Russ.)].
7. Новикова ДС, Попкова ТВ, Мач ЭС, Насонов ЕЛ. Определение кальция в коронарных артериях: новые возможности стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):60-6 [Novikova DS, Popkova TV, Mach ES, Nasonov EL. Calcium evaluation in coronary arteries: new possibilities of cardiovascular complications risk stratification in patients with autoimmune diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):60-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1314
8. Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, Nieminen TV. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1606-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201334
9. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):756-65 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Interconnection of cardiovascular risk factors in arterial wall stiffness in women with a high activity of rheumatoid arthritis. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2012;8(6):756-65 (In Russ.)].
10. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. Терапевтический архив. 2015;87(5):16-23 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis before the appointment of the basic anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(5):16-23 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587516-23
11. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl. 4:iv4-7. doi: 10.1093/rheumatology/kei313
12. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Взаимосвязь величины интервала QT и кардиоваскулярных факторов риска у женщин с ревматоидным артритом. Клиницист. 2013;(1):30-6 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. The correlation between QT interval and cardiovascular risk factors in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist*. 2013;(1):30-6 (In Russ.)].
13. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
14. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
15. Escalante A, Haas RW, del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1624-9. doi: 10.1001/archinte.165.14.1624
16. Zhang J, Chen L, Delzell E. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1301-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
17. Garcia-Gomez C, Bianchi M, de la Fuente D, et al. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop*. 2014;5(3):304-11. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.304
18. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I; BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):78-87. doi: 10.1002/acr.21710
19. Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль жировой ткани при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2014;(6):62-6 [Kondrat'eva LV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Nasonov EL. The role of adipose tissue in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(6):62-6 (In Russ.)].
20. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Взаимосвязь показателей вариабельности ритма сердца с компонентами метаболического синдрома у женщин с ревматоидным артритом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1):18-24 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Correlation of heart rate variability with components of the metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2014;10(1):18-24 (In Russ.)].
21. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):302-12 [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):302-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1506
22. Hollan I, Dessein PH, Ronda N, et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(10):952-69. doi: 10.1016/j.autrev.2015.06.004
23. Barbarroja N, Perez-Sanchez C, Quiz-Limon P, et al. Anticyclic citrullinated protein antibodies are implicated in the development of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2706-16. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304475
24. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226
25. Del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1118-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058
26. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):916-30. doi: 10.1160/TH14-11-0921
27. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:390-400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40
28. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. 10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2011;83(5):14-9 [Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, et al. 10-year risk of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2011;83(5):14-9 (In Russ.)].
29. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, et al. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203101

30. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
31. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1296-301. doi: 10.1002/acr.22296
32. Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, et al. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):391-8.
33. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:142. doi: 10.1186/1471-2474-15-142
34. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2015;22:1903-10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039
35. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
36. Насонов ЕЛ. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис; 2005. 200 с. [Nasonov EL. *Metotrexat: perspektivy primeneniya v revmatologii* [Methotrexate: prospects of application in rheumatology]. Moscow: Filomat; 2005. 200 p.].
37. Bulgarelli A, Martins Dias AA, Caramelli B, Maranhao RC. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J. Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:308-14. doi: 10.1097/FJC.0b013e318241c385
38. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
39. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost*. 2009;7 Suppl 1:332-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03404.x
40. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P, et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:436. doi: 10.1186/1745-6215-15-436
41. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.].
42. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):64-72 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Interleukin-6 and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-63
43. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379:1205-13. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
44. Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379:1214-24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X
45. Попкова ТВ, Новикова ДС, Панасюк ЕЮ и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2012;84(5):9-18 [Popkova TV, Novikova DS, Panasyuk EYu, et al. Effect of tocilizumab in the transport system of blood cholesterol and early signs of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(5):9-18 (In Russ.)].
46. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом в сравнении с монотерапией метотрексатом при 24-недельном наблюдении. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(5):510-6 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Dynamics of blood lipid parameters in patients with rheumatoid arthritis in the combined therapy tocilizumab and methotrexate compared to methotrexate monotherapy at 24 weeks of observation. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2015;11(5):510-6 (In Russ.)].
47. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):372-80. doi: 10.1002/art.38920
48. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Cur Pharm Des*. 2012;18:1512-8. doi: 10.2174/138161212799504768
49. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2016;31:202-7. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202
50. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимова ЕВ и др. Динамика частоты сердечных сокращений, показателей вариабельности ритма сердца и величины интервала Q–T у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):270-6 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimova EV, et al. Changes in heart rate, heart rate variability and QT interval in women with rheumatoid arthritis during rituximab treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):270-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-270-276
51. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Снижение кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):61-71 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Reduction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: double benefit of statins. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(6):61-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-826
52. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Статины как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2011;20(1):65-73 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Statins as a basis for the prevention of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2011;20(1):65-73 (In Russ.)].
53. Phan K, Gomez YH, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des*. 2014;20(40):6314-24. doi: 10.2174/1381612820666140620162629

Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015

Бекетова Т.В., 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: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact: Tatiana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 08.02.16

В 2015 г. при участии экспертов из пяти стран Европы, США и Канады были подготовлены рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, ранее известного как синдром Черджа–Строс, которые аккумулировали научные достижения и клинический опыт, накопленный к настоящему времени. Предложенные рекомендации не должны рассматриваться как окончательные стандарты, но призваны стать основанием для выбора персонализированной стратегии ведения больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом и послужить отправной точкой для дальнейших исследований. Целями публикации являются общая характеристика основных положений рекомендаций и обсуждение некоторых дискуссионных проблем.

Ключевые слова: системный васкулит; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Волков МЮ. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):129-137.

THE 2015 INTERNATIONAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

Beketova T.V., Volkov M.Yu.

In 2015, guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, formerly known as Churg-Strauss syndrome, were prepared with the participation of experts from 5 countries of Europe, the USA, and Canada, who accumulated scientific achievements and currently gained clinical experience. The proposed guidelines should not be regarded as final standards, but must become a guide for the selection of a personification strategy for managing patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and serve as a starting point for further investigations. The purposes of the publication are general characterization of the key points of the guidelines and discussion of some debate problems.

Key words: systemic vasculitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies.

For reference: Beketova TV, Volkov MYu. The 2015 International guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):129-137 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-129-137>

В последние годы в международном ревматологическом сообществе происходил активный процесс пересмотра классификации и устаревшей номенклатуры системных васкулитов (СВ) [1]. При участии ведущих экспертов мира были предприняты усилия для создания научно обоснованных рекомендаций по ведению больных СВ [2–4], что в первую очередь актуально для заболеваний, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), к которым относится эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), ранее известный как синдром Черджа–Строс.

ЭГПА, являясь наиболее редким заболеванием из группы АНЦА-СВ (распространенность 7–13 случаев на 1 млн взрослого населения) [5, 6], характеризуется гетерогенностью клинико-иммунологических форм и требует дифференциально-диагностического поиска с исключением широкого спектра патологических состояний, включая аллергические и инфекционные заболевания, ятрогенные нарушения, гематологическую патологию, злокачественные новообразования, что нередко представляет значи-

тельные трудности для врачей разных специальностей.

Ранняя диагностика и неотложное лечение способны решающим образом влиять на прогноз ЭГПА, в то время как недостатки стандартов обследования могут быть причиной поздней диагностики и фатального исхода. Кардинальное улучшение прогноза при ЭГПА зависит от совершенствования стратегии лечения, включая внедрение инновационных генно-инженерных биологических препаратов. В последние годы был пройден важный рубеж в изучении биологической анти-В-клеточной терапии при АНЦА-СВ, вместе с тем в перечень нозологических форм, при которых зарегистрированы показания для ритуксимаба (РТМ), ЭГПА не был включен, поскольку пациенты с этим мало распространенным заболеванием не участвовали в рандомизированных клинических исследованиях РТМ при АНЦА-СВ [7, 8].

В ответ на существенно возросшую потребность в стандартизации подходов к ведению пациентов с ЭГПА Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society) совместно с Фондом развития меди-

цины внутренних болезней в Европе (Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe) была создана специальная рабочая группа из 23 ведущих экспертов, представляющих пять стран Европы, США и Канаду, которая аккумулировала современные научные достижения, клинический опыт и, используя модифицированный дельфийский метод, систематический литературный обзор, систему градации доказательности GRADE, разработала 22 рекомендации, посвященные стандартам диагностики и лечения ЭГПА. Эти рекомендации были опубликованы в 2015 г. [9]. Поскольку большое число предложенных рекомендаций обладают низкой степенью доказательности или основаны на экспертном мнении, авторы подчеркивают, что они не должны рассматриваться как окончательные стандарты, но призваны стать основанием для выбора персонализированной стратегии ведения больных ЭГПА и послужить отправной точкой для дальнейших исследований.

Целями публикации являются общая характеристика основных положений международных рекомендаций по диагностике и лечению ЭГПА 2015 г. и обсуждение некоторых дискуссионных проблем.

Рекомендация 1. Ведение больных ЭГПА следует осуществлять при непосредственном участии центров, имеющих достаточный опыт работы с АНЦА-СВ.

На первое место международная группа экспертов вынесла положение, подчеркивающее сложность ведения и редкость ЭГПА, мало известного широкому кругу практикующих врачей, что приводит к поздней диагностике, неадекватному лечению и ухудшению прогноза. Это мнение получило обоснование в итогах 20-летнего ретроспективного исследования более 100 больных с ЭГПА, согласно которому квалифицированное ведение пациентов ассоциировалось с более мягким течением заболевания и увеличением продолжительности жизни [10].

Рекомендация 2. При проведении дифференциально-диагностического поиска минимальный комплекс обследований включает: общий клинический анализ крови; серологические тесты на токсокароз и вирус иммунодефицита человека; исследование концентрации IgE и IgG к *Aspergillus spp.* в сочетании с определением *Aspergillus spp.* в мокроте и/или содержимом бронхоальвеолярного лаважа; определение в крови содержания триптазы и витамина B₁₂; компьютерную томографию (КТ) грудной клетки.

Представлен минимальный комплекс обследований, которые следует выполнять в процессе диагностического поиска. Как правило, диагноз ЭГПА не вызывает затруднений при наличии эозинофилии (>10% от общего количества лейкоцитов или $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), классических клинических проявлений, составляющих диагностические критерии ЭГПА (бронхиальная астма, нейропатия, мигрирующие легочные инфильтраты, патология гайморовых пазух), и морфологических признаков (некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра, и/или эозинофильная инфильтрация, и/или гранулематозное воспаление) [1, 11].

Существенные диагностические сложности возникают на ранней стадии, до формирования полной классической триады, выделенной J. Lanham и соавт. [12], особенно у АНЦА-негативных пациентов. Как правило, на протяжении нескольких лет последовательно развиваются три этапа ЭГПА [12]: симптомы бронхиальной астмы, аллергического риносинусита, проявления лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не

всегда выражена; присоединение эпизодов эозинофильных инфильтратов в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, часто сочетающихся с периферической эозинофилией выше 10%; развитие системного некротизирующего васкулита. До присоединения системного васкулита проявления ЭГПА сходны с таковыми при эозинофильной астме, эозинофильной пневмонией, гиперэозинофильных синдромах различного генеза. При манифестации ЭГПА закономерно присутствует астма, тем не менее в некоторых случаях она может развиваться позже, в течение нескольких недель после дебюта васкулита.

Диагностика поражения респираторного тракта требует оценки функции внешнего дыхания и применения методов визуализации высокого разрешения (КТ существенно превосходит рентгенографию). Периферическое расположение инфильтратов в легочной ткани наблюдается как при идиопатической хронической эозинофильной пневмонии, так и при ЭГПА. Следует отметить, что идиопатической эозинофильной пневмонии может сопутствовать хронический синусит, но системные проявления наблюдаются редко [13].

Сложности дифференциальной диагностики ЭГПА в первую очередь вызваны эозинофилией, которая может встречаться при широком спектре заболеваний. Круг диагностического поиска обозначен в недавно опубликованной классификации патологий, ассоциированных с эозинофилией [14]. Необходима тщательная дифференциальная диагностика реактивной эозинофилии, включая крайне редко встречающуюся семейную гиперэозинофилию, эозинофилии лекарственного и инфекционного генеза (вызванные прежде всего гельминтами и грибами). Требуется серологическая диагностика токсокароза, который нередко сопровождается выраженной эозинофилией, повсеместно распространен и часто протекает бессимптомно [15]. Принимая во внимание склонность *Strongyloides stercoralis* к резкой диссеминации на фоне лечения глюкокортикоидами (ГК) даже спустя несколько десятилетий после заражения [16], рекомендовано определение антител к *Strongyloides stercoralis* с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Для исключения бронхолегочного аспергиллеза необходимо исследовать уровень антител IgE и IgG к грибам рода *Aspergillus*, выполнить посев мокроты и бронхоальвеолярного лаважа. Следует отметить, что у пациентов, не получавших лечение, нормальный уровень IgE дает основание исключить диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза [17]. При наличии соответствующих эпидемиологических данных проводят серологическую диагностику Т-лимфоцитарного вируса 1 [9].

Гиперэозинофилия может ассоциироваться с хроническим эозинофильным лейкозом, другими миелопролиферативными заболеваниями (хронический миелолейкоз, системный мастоцитоз, миелодиспластические синдромы); следует учитывать возможность паранеопластической эозинофилии (при раке легкого, шейки матки).

В 2008 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была пересмотрена классификация онкологических заболеваний, связанных с пролиферацией миелоидного роста, и в нее были включены: «миелоидные новообразования с эозинофилией и нарушениями α -рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), β -рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR β) или рецептора 1 фактора роста фибробластов (FGFR1)» (диагноз ставится

при наличии соответствующих аберраций в указанных генах); хронический эозинофильный лейкоз (диагностируемый при уровне бластов $>2\%$ в крови и/или 5% в костном мозге, а также при выявлении других генетических аномалий); лимфоидный вариант гиперэозинофильного синдрома (реактивная гиперэозинофилия, возникающая при лимфопролиферативных заболеваниях); идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС) [18].

Гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения при отсутствии ответа на терапию ГК свидетельствуют в пользу клональной эозинофилии, в качестве скрининга которой рекомендовано определение в сыворотке крови содержания витамина B_{12} и триптазы, генетический анализ *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *BCR/ABL1* совместно с анализом мутаций в гене Янус-киназы 2 (*JAK2*). Необходимо отметить, что положительный результат генетического анализа нельзя отнести к абсолютным дифференциальным признакам. Так, опубликовано наблюдение пациента с ЭГПА, имеющего мутацию *FIP1L1-PDGFR* [19]. Генетические тесты не следует рассматривать в качестве рутинных методов, их рекомендуют использовать при наличии признаков пролиферации миелоидного роста (спленомегалия, присутствие незрелых форм в общем анализе крови, высокий уровень в сыворотке крови витамина B_{12}) [20].

К наиболее распространенным онкогематологическим заболеваниям, ассоциированным с гиперэозинофилией, относят Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома), что связано со способностью CD4 Т-клеток памяти вырабатывать эозинофилопоэтины [21]. В ретроспективном исследовании 2642 пациентов с эозинофилией $>0,5 \cdot 10^3/\text{мл}$ онкогематологические заболевания были выявлены у 25 (0,9%) больных, при этом у 17 из них диагностированы неходжкинские лимфомы с преобладанием Т-клеточных (у 12 из 17), а у остальных 8 — различные варианты лейкозов. У пациентов с гиперэозинофилией $>1,5 \cdot 10^3/\text{мл}$ онкогематологические заболевания наблюдали в 5,1% случаев (20 из 393) [22].

Диагноз ИГЭС может быть установлен при наличии трех критериев: повышение числа эозинофилов $>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ на протяжении более 6 мес; неустановленная причина эозинофилии; наличие признаков поражения внутренних органов (сердце, нервная система, легкие и т. д.) [23].

Рекомендация 3. Рекомендовано выполнение биопсии у больных с подозрением на ЭГПА.

В отсутствие классических клинических проявлений диагностика строится на выраженных косвенных клинических данных или морфологическом подтверждении васкулита, что не всегда возможно. При выборе места биопсии учитывают индивидуальные особенности пациента и безопасность получения образца, способного предоставить достоверную информацию. Наиболее часто исследуют кожу, периферические нервы и мышцы, однако также перспективна биопсия почки, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или эндомикарда.

Рекомендация 4. При подозрении на ЭГПА необходимо исследование АНЦА с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) и ИФА.

Эта рекомендация подчеркивает необходимость подробного исследования АНЦА с определением типа иммунофлюоресцентного свечения при НИФ и эпипотной специфичности АНЦА с помощью ИФА. Совместное применение НИФ и ИФА существенно повышает диагности-

ческую ценность определения АНЦА при АНЦА-СВ [24]. Для ЭГПА характерно присутствие перинуклеарного свечения при НИФ и антител к миелопероксидазе (аМПО). Гиперпродукция антител к протеиназе 3 (аПР3) при ЭГПА была выявлена [25], однако встречается она крайне редко и скорее позволяет подвергнуть сомнению данный диагноз. У пациентов с астмой и эозинофилией выявление аМПО значительно повышает вероятность ЭГПА, однако сложность заключается в том, что и отрицательный результат анализа не позволяет исключить этот диагноз.

Гиперпродукция АНЦА присутствует в 30–70% случаев ЭГПА [26, 27], в связи с чем выделяют АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный варианты ЭГПА, что, как предполагают, отражает существование двух различных фенотипов заболевания [28]. Так, АНЦА-позитивным пациентам более свойственны присутствие клинических признаков васкулита (гломерулонефрита — ГН; множественного мононеврита) и рецидивирующий характер течения. АНЦА-негативных больных характеризует худший прогноз, обусловленный более частым и тяжелым поражением сердца.

Рекомендация 5. В настоящее время надежные биомаркеры активности ЭГПА отсутствуют.

Оценка активности ЭГПА, несомненно, имеет огромное значение для выбора терапии. Вместе с тем при изучении ценности лабораторных маркеров для определения активности ЭГПА и прогнозирования рецидивов положительные данные были получены только для уровня эозинофилов в общем анализе крови и таких рутинных лабораторных показателей, как IgE, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ) [29]. В небольших исследованиях получены сведения о присутствии корреляции между активностью ЭГПА и уровнем эозинофильного катионного белка в крови [30, 31]. В предварительных исследованиях изучались такие биомаркеры, как CCCL17/TARCM IgG4 и CCL26/eotaxin-3, однако их рутинное исследование не рекомендовано [32–35].

Рекомендация 6. У больных с диагностированным ЭГПА рекомендован поиск возможного поражения легких, почек, сердца, ЖКТ, периферической нервной системы.

Предположение диагноза ЭГПА требует активного поиска системных проявлений, оказывающих влияние на прогноз [36], включая поражение легких, почек, сердца, ЖКТ, периферической нервной системы и последующее регулярное мониторингирование выявленных отклонений [37]. Вместе с тем эксперты подчеркивают, что необходимость дополнительного обследования — не повод откладывать начало лечения при наличии жизнеугрожающих проявлений. Поражение почек, сердца и/или ЖКТ в первую очередь ассоциируется с плохим прогнозом и требует неотложного назначения иммуносупрессивной терапии.

Поскольку поражение сердца при ЭГПА встречается часто [38, 39], может протекать асимптомно и является главной причиной летальности пациентов с ЭГПА [26, 40], необходимо исключение сердечной патологии с помощью базовых методов (рентгенография или КТ органов грудной клетки, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, исследование содержания в крови N-концевого мозгового натрийуретического пептида и тропонина I). Магнитно-резонансную томографию и позитронно-эмиссионную томографию сердца относят к более чувствительным методам исследования [41–45], однако их клиническое значение окончательно не установлено.

Появление боли в животе, тошноты, рвоты, диареи, признаков кровотечения из ЖКТ требует выполнения рентгенологического и/или эндоскопического исследования. Поскольку боль в животе практически всегда присутствует у пациентов с поражением ЖКТ [46], обусловленным некротизирующим васкулитом, пациентам без этих симптомов дополнительные обследования не рекомендуются.

Следует выполнять исследование функции почек и мочевого осадка при установлении диагноза и регулярно мониторировать эти показатели в дальнейшем для оценки адекватности терапии, исключения присоединения поражения почек в рамках основного заболевания или в связи с нефротоксичностью применяемых препаратов.

Электронейромиографию назначают при наличии таких проявлений, как миалгии, мышечная слабость и/или периферическая моно- или полинейропатия. Поскольку поражение глаз при ЭГПА встречается редко, систематический осмотр окулистом не считается обязательным.

Рекомендация 7. Определение ремиссии ЭГПА: отсутствие клинических проявлений заболевания (за исключением астмы и/или поражения верхних дыхательных путей — ВДП).

Были согласованы определения ремиссии и рецидива ЭГПА, обоснование и диагностика которых относятся к ключевым вопросам длительного ведения больных, определяющим этапы лечения ЭГПА. По мнению большинства экспертов, достижение ремиссии не исключает сохранения поддерживающей дозы ГК. Признано, что наличие симптомов поражения ВДП и бронхиальной астмы не обязательно свидетельствует в пользу активности васкулита [25, 26] и эти симптомы следует контролировать отдельно; кроме того, иммуносупрессанты, за исключением ГК, могут не оказывать на них влияния, в отличие от системных проявлений. Максимальная поддерживающая доза преднизолона (ПЗ), которая не исключает ремиссии, окончательно не согласована; по данным экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), она составляет 7,5 мг/сут [44].

Рекомендация 8. Определение рецидива ЭГПА: манифестация новых проявлений, возобновление или усиление имеющихся симптомов ЭГПА (исключая астму и поражение ВДП), что требует присоединения, изменения или увеличения дозы ГК и/или иммуносупрессантов.

Принято считать, что эскалации иммуносупрессивной терапии не требуется при возобновлении астмы и/или изолированного поражения ВДП, что нередко отмечают у больных ЭГПА при длительном наблюдении, однако генез таких эпизодов может быть различен. Так, временная потеря контроля над астмой при вирусной инфекции может наблюдаться при бронхиальной астме любой этиологии. По мнению большинства экспертов, изолированное обострение астмы или синусита вне зависимости от присутствия периферической эозинофилии не обязательно свидетельствует о рецидиве ЭГПА, однако требует внимательного динамического наблюдения и, возможно, дополнительной терапии имеющихся проявлений.

Периферическая эозинофилия не рассматривается как обязательный критерий развития рецидива, возможны колебания ее выраженности. Это объясняется, с одной стороны, закономерным снижением числа эозинофилов в крови пациентов, получающих ГК, а с другой — возможностью существования тканевой эозинофилии, не сопровождающейся повышением уровня эозинофилов в крови.

Рекомендация 9. Основными препаратами для лечения ЭГПА являются ГК, при наличии органо- или жизнеугрожающих проявлений рекомендованная индукционная доза ПЗ — 1 мг/кг/сут (уровень доказательности А).

В рекомендациях отмечено, что при наличии жизнеугрожающих поражений требуется назначение внутривенных пульсовых введений метилпреднизолона (МП). ПЗ внутрь в дозе 1 мг/кг/сут назначают в течение 2–3 нед, затем дозу постепенно снижают (желательно до 0,3 мг/кг/сут через 3 мес и 0,15 мг/кг/сут после 6 мес терапии) до минимальной эффективной дозы или, при возможности, до полной отмены препарата. Требуется персонализированный подход к выбору поддерживающей дозы ГК для предотвращения рецидивов системных проявлений и контроля течения бронхиальной астмы.

В европейском исследовании продемонстрировано, что индекс повреждения АНЦА-СВ определяется продолжительностью применения ГК (наряду с возрастом, тяжестью дебюта и частотой рецидивов заболевания) [47]. В оптимальных условиях с целью профилактики неблагоприятных реакций (НР) ГК доза ПЗ не должна превышать 7,5 мг/сут. Тем не менее, по результатам одного из исследований [26], около 85% больных ЭГПА нуждаются в длительном приеме ПЗ (в среднем в дозе $12,9 \pm 12,5$ мг/сут) для контроля астмы, ринита и/или артралгий, что подтверждает актуальность дальнейшего совершенствования методов лечения ЭГПА.

Рекомендация 10. Пациентам с жизне- и/или органоугрожающими проявлениями (поражением сердца, ЖКТ, центральной нервной системы, тяжелой периферической нейропатией, тяжелым поражением глаз, легочным кровотечением, ГН) требуется индукционная терапия с сочетанием ГК и цитостатиков (в первую очередь циклофосфана) (уровень доказательности В).

В качестве основания для назначения цитостатиков предложено рассматривать наличие одного и более из пяти факторов неблагоприятного прогноза (Five-Factor Score, FFS [48]), включающих: возраст старше 65 лет, уровень креатинина выше 150 мкмоль/л, поражение ЖКТ, кардиомиопатию и отсутствие оториноларингологической патологии. Кроме того, такие не вошедшие в шкалу FFS проявления, как легочное кровотечение, поражение органа зрения и фульминантный множественный мононеврит, способные ухудшать общий и функциональный прогноз, также могут быть основанием для назначения цитостатиков, включая циклофосфан (ЦФ).

ЦФ рекомендовано назначать внутрь в дозе 2 мг/кг/сут или в виде внутривенных пульсовых введений (как правило, 6 внутривенных инфузий ЦФ в дозе 15 мг/кг или 0,6 г/м², но не более 1,2 г). Первые три инфузии ЦФ выполняют с интервалом 2 нед, последующие — один раз в 3 нед. Дозу ЦФ корректируют при наличии почечной недостаточности.

В исследовании CYCLOPS [49] при других нозологических формах АНЦА-СВ, гранулематозе с полиангиитом (ГПА) и микроскопическом полиангиите (МПА) продемонстрировано отсутствие различий в частоте достижения ремиссии при применении ЦФ в режиме ежедневного назначения внутрь или пульсового внутривенного введения. Вместе с тем отмечено, что при использовании пульс-терапии ЦФ чаще наблюдаются рецидивы АНЦА-СВ [50], однако доказательная база этого недостаточна. Приоритетность использования внутривенного

пульсового введения ЦФ связана с повышением приверженности лечению, низкой токсичностью по сравнению с назначением внутрь [51], улучшением отдаленного прогноза за счет уменьшения частоты НР, включая нейтропению, что считается главным фактором уменьшения частоты инфекционных осложнений при внутривенном назначении ЦФ.

При лечении ЦФ необходимо длительно мониторировать возможные НР, включая нейтропению. Как и при ГПА, рассматривают вопрос профилактики пневмоцистной инфекции с помощью ко-тримоксазола [52, 53]. В связи с гонадотоксичностью может осуществляться криоконсервация спермы и лечение женщин аналогом гонадотропин-рилизинг гормона [54].

Рекомендация 11. Поддерживающее лечение (азатиоприн — АЗА — или метотрексатом — МТ) рекомендовано при жизне- и/или органотрожающих проявлениях ЭГПА (уровень доказательности С).

После курса индукционной терапии пациентам с жизне- и/или органотрожающими проявлениями назначают поддерживающее лечение АЗА или МТ, что, по мнению авторов рекомендаций, способно снизить риск рецидива и дать возможность уменьшить дозу ГК. ЦФ не назначают для поддерживающей терапии в связи с продемонстрированной сопоставимой эффективностью в отношении поддержания ремиссии ГПА и МПА при пероральном применении АЗА или ЦФ [55]. В отличие от других форм АНЦА-СВ, при ЭГПА не проводили сравнительных исследований эффективности поддерживающей терапии различными цитостатиками.

Начало поддерживающего лечения возможно спустя 2–3 нед после последней инфузии ЦФ или через несколько дней после окончания приема ЦФ внутрь, оптимальная продолжительность поддерживающей терапии не установлена, рекомендовано повторить лечение в течение 18–24 мес после индукции ремиссии.

Рекомендация 12. При отсутствии жизне- и/или органотрожающих проявлений может быть назначена монотерапия ГК; дополнительное назначение иммуносупрессантов может рассматриваться при невозможности снижения поддерживающей дозы ПЗ менее 7,5 мг/сут через 3–4 мес или в случаях рецидива (уровень доказательности С).

В основе рекомендации лежит клиническое исследование CHUSPAN [40], в котором изучалась эффективность монотерапии ГК у больных ЭГПА и узелковым полиартериитом без неблагоприятных признаков прогноза (FFS=0) и были получены хорошие результаты: 5-летняя выживаемость пациентов составила 96,7%. Однако в дальнейшем в 1/3 случаев, прежде всего при наличии периферической нейропатии, все же потребовалось дополнительное назначение цитостатиков.

В настоящее время проводится рандомизированное плацебоконтролируемое исследование CHUSPAN 2 по изучению эффективности АЗА в комбинации с ГК у больных с отсутствием неблагоприятных прогностических признаков (FFS=0).

Рекомендация 13. Плазмаферез, как правило, при ЭГПА неэффективен, однако может применяться в отдельных АНЦА-позитивных случаях с быстро прогрессирующим ГН или легочно-почечным синдромом (уровень доказательности D).

Плазмаферез не применяют в качестве рутинного метода лечения ЭГПА, однако он может быть использован

в отдельных случаях, осложненных альвеолярным кровотечением или быстро прогрессирующим ГН, тяжелой почечной недостаточностью [56]. В настоящее время эффективность плазмафереза при АНЦА-СВ вновь активно изучается [57].

Рекомендация 14. РТМ может быть назначен АНЦА-позитивным больным с поражением почек или при рефрактерном течении ЭГПА (уровень доказательности С).

Биологическая анти-В-клеточная терапия РТМ успешно внедрена в качестве индукционного лечения у пациентов с ГПА и МПА [7, 8]. Кроме того, в качестве поддерживающей терапии РТМ продемонстрировал более высокую эффективность, чем АЗА [51]. Однако в клинические исследования РТМ при АНЦА-СВ [7, 8] больные ЭГПА не были включены.

В литературе присутствуют разрозненные сообщения об использовании РТМ при ЭГПА. Интересно, что частота достижения ремиссии при АНЦА-позитивном ЭГПА выше, чем у АНЦА-негативных больных ЭГПА [58]. По данным А. Mohammad и соавт. [59], через 12 мес после начала лечения РТМ улучшение наблюдалось у 36 из 41 (88%) больных ЭГПА, при этом у 20 из них была зафиксирована полная ремиссия. В недавно опубликованном обзоре [60] были собраны 73 случая применения РТМ при ЭГПА, описанные в отдельных наблюдениях или небольших сериях. В большинстве случаев (85%) РТМ назначали в связи с рефрактерным или рецидивирующим заболеванием. Продemonстрирована высокая эффективность РТМ при различных вариантах ЭГПА, лишь у 10,8% пациентов впоследствии наблюдались рецидивы. Серьезные НР, развившиеся в период от 3 мес до 5 лет, в основном были представлены тяжелыми инфекциями и аллергическими реакциями. Имеется сообщение о развитии тяжелого бронхоспазма сразу после первой инфузии РТМ, несмотря на предшествующее внутривенное введение ГК, у одного больного с рефрактерным ЭГПА [61].

Специально для больных ЭГПА разработано проспективное рандомизированное контролируемое исследование РТМ (REOVAS). Несомненно, требуются дальнейшие исследования эффективности и безопасности РТМ при ЭГПА, однако, по мнению экспертов, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний, применение РТМ может быть целесообразным в АНЦА-позитивных случаях ЭГПА с поражением почек, при рефрактерном течении заболевания или у пациентов, которым назначение цитостатиков противопоказано или нежелательно (у молодых пациентов, при поражении мочевого пузыря, при высокой суммарной дозе ЦФ).

Рекомендация 15. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) может быть назначен в качестве терапии второй линии у пациентов с рефрактерным ЭГПА, получающих ГК и/или другие иммуносупрессанты, а также в период беременности; кроме того, назначение ВВИГ может рассматриваться при вторичном иммунодефицитном состоянии, ассоциированном с тяжелыми и/или часто рецидивирующими инфекционными осложнениями (уровень доказательности С).

В единичных и серийных наблюдениях [62, 63] при ЭГПА накоплен положительный опыт применения ВВИГ в высоких дозах (2 г/кг курсами по 2–5 дней, с возможным повторением каждые 3–4 нед). Получены данные об эффективности ВВИГ в случаях резидуальной периферической нейропатии при ЭГПА [64].

Рекомендация 16. *В отдельных случаях в качестве терапии второй или третьей линии может использоваться интерферон α (уровень доказательности C).*

В небольших исследованиях была продемонстрирована эффективность интерферона α при ЭГПА [65], однако его назначение ввиду большого количества НР и кратковременности эффекта [66] может рассматриваться только в качестве резервной терапии второй или третьей линии.

Рекомендация 17. *Антагонисты рецепторов лейкотриенов при наличии показаний могут быть назначены больным с ЭГПА (уровень доказательности B).*

Подчеркнуто, что необходим тщательный контроль при назначении больным с ЭГПА антагонистов рецепторов лейкотриенов. Эксперты обсуждали возможность триггерной роли этих препаратов для развития ЭГПА [67–69], что требует дальнейшего уточнения. Прямая причинно-следственная связь между лечением антагонистами рецепторов лейкотриенов и рецидивом ЭГПА, описанная в ряде наблюдений, подвергается сомнению, поскольку нельзя исключить влияние снижения дозы ГК [70].

Рекомендация 18. *Целесообразна вакцинация больных ЭГПА инактивированными вакцинами, антигриппозной и антипневмококковой вакцинами. Живые аттенуированные вакцины противопоказаны пациентам, получающим иммуносупрессанты и/или ПЗ в дозе более 20 мг/сут (уровень доказательности D).*

Учитывая возможную роль экзогенных триггерных факторов в развитии АНЦА-СВ и его рецидивов [71, 72], а также высокую частоту тяжелых инфекционных осложнений лечения, которые становятся причиной летальных исходов в 25% случаев в первые годы после начала заболевания [73], эксперты считают целесообразным рекомендовать вакцинацию больных ЭГПА. В исследовании, в ходе которого большей группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями (включая ЭГПА) проводили вакцинацию против вируса гриппа А/Н1N1, отмечены хорошие переносимость и эффективность с отсутствием рецидивов, лишь в некоторых случаях отмечено повышение уровня эозинофилов в крови [74].

Рекомендация 19. *Рекомендовано внедрение образовательных программ для пациентов (уровень доказательности D).*

Образовательные программы для пациентов эффективно помогают расширить знания пациентов о заболевании [75]. Развитие образовательных программ для пациентов может способствовать ранней диагностике рецидивов, диагностике и предупреждению НР и улучшению прогноза.

Рекомендация 20. *Пациентов с поражением периферических нервов и нарушением двигательных функций следует направлять на физиотерапевтическое лечение (уровень доказательности D).*

Физиотерапию рассматривают как рутинный вспомогательный метод при поражении периферических нервов и нарушениях двигательных функций при ЭГПА.

Рекомендация 21. *Пациентам с ЭГПА следует избегать контакта с табачным дымом и раздражающими веществами (уровень доказательности D).*

Аналогичный пункт был включен в рекомендации по лечению бронхиальной астмы [76], поскольку эти факторы способны вызывать обострение бронхиальной астмы и ухудшать функциональное состояние легких.

Рекомендация 22. *Терапию венозных тромбозмболических осложнений и легочной тромбозмболии проводят в со-*

ответствии с базовыми рекомендациями лечения тромбозмболических состояний; неизвестно, насколько необходима продолжительная антикоагулянтная терапия пациентам с персистирующим или рецидивирующим течением заболевания (уровень доказательности D).

Хорошо известно, что при АНЦА-СВ повышен риск тромбозмболических осложнений, преимущественно в период активности заболевания [77]. Интересно, что в крупнейшем из опубликованных исследований, посвященных ЭГПА [26], отсутствовали достоверные различия в частоте тромбозмболических осложнений у АНЦА-негативных и АНЦА-позитивных пациентов (20 и 8% соответственно; $p=0,77$).

При лечении тромбозмболии ветвей легочной артерии и тромбоза глубоких вен применяют антикоагулянтную терапию длительностью 3–6 мес [78]. Для решения вопроса, насколько продолжительная антикоагулянтная терапия требуется пациентам с персистирующим или рецидивирующим течением ЭГПА, в настоящее время накоплено недостаточно опыта.

В представленные рекомендации не были включены, но широко обсуждались вопросы, касающиеся возможности применения при ЭГПА других перспективных методов лечения, которые впоследствии, после накопления достаточной доказательной базы, могут стать фундаментом для новых рекомендаций. К таким препаратам в первую очередь относят меполизумаб (МПМ) — гуманизированные моноклональные антитела к интерлейкину 5 (ИЛ5).

ИЛ5 синтезируется преимущественно CD4⁺ Th2-лимфоцитами и является ключевым эозинофилопоэтином, стимулирующим продукцию, созревание, дифференцировку, выживание и активацию эозинофилов [79]. Показано, что у больных с ЭГПА CD4⁺ Т-лимфоциты могут вырабатывать ИЛ5 в высоких концентрациях [80], а в дыхательных путях локальная концентрация ИЛ5 при ЭГПА выше, чем у больных астмой [81]. В настоящее время опубликованы результаты двух пилотных исследований [82, 83], в которых была продемонстрирована высокая эффективность МПМ для достижения ремиссии ЭГПА (у всех 16 больных), в том числе при рефрактерном или рецидивирующем течении заболевания. Однако в течение 22 мес после перехода на поддерживающую терапию МТ у 6 из 9 больных ЭГПА, достигших ремиссии, наблюдались рецидивы различной степени выраженности [30]. Предварительные результаты международного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования МПМ при ЭГПА (ClinicalTrials NCT02020889) еще не опубликованы. При ЭГПА могут рассматриваться и другие ингибиторы ИЛ5 (реслизумаб и бенрализумаб), продемонстрировавшие эффективность в отношении контроля эозинофилии [84, 85].

Другим перспективным направлением терапии ЭГПА считается применение ингибиторов тирозинкиназ — ферментов, играющих важную роль в патогенезе некоторых миелопролиферативных заболеваний. Ингибитор тирозинкиназы иматиниб одобрен, в частности, для лечения гиперэозинофилии, ассоциированной с мутацией *FIP1L1/PDGFR*. Накапливаются данные, свидетельствующие в пользу клинической эффективности иматиниба при применении в качестве резервной терапии у пациентов с ЭГПА [86, 87].

Экспертами были выделены наиболее перспективные направления дальнейших исследований самых разных аспектов ЭГПА, которые перечислены ниже.

Актуальные темы дальнейших исследований ЭГПА [9]

- Генетические исследования.
- Экспериментальные модели на животных.
- Маркеры ранней диагностики ЭГПА у пациентов с поздно развившейся астмой.
- Диагностические биомаркеры, позволяющие разграничить эозинофильную астму, васкулит и гиперэозинофильные синдромы.
- Биомаркеры для дифференциальной диагностики обострения астмы и рецидива васкулита.
- Клинические аспекты ЭГПА.
- Совершенствование поддерживающего лечения ЭГПА для снижения дозы ГК.
- Оптимизация лечения больных с персистирующей астмой (МПМ, омализумаб, лебрикизумаб).
- Альтернативы ЦФ для лечения больных ЭГПА с наличием неблагоприятных признаков прогноза (FFS).
- Исследование различных лекарственных препаратов, эффективных при некоторых гиперэозинофильных синдромах (например, ингибиторы тирозинкиназы).

- Значение мониторинга больных ЭГПА.
- Оптимизация диагностической стратегии и лечения поражения сердца при ЭГПА.
- Развитие международных регистров больных ЭГПА.

Таким образом, представленные рекомендации 2015 г. стали важным этапом в развитии учения о ЭГПА, что должно способствовать ранней диагностике, повышению эффективности терапии и улучшению общего прогноза при этом заболевании.

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

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
- Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2306-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):310-7. doi: 10.1136/ard.2008.088096
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214-23. doi: 10.1056/NEJMoa1108735
- Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1):92-9. doi: 10.1002/art.20077
- Jones R, Cohen Tervaert J, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
- Stone J, Merkel P, Spiera R, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
- Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022
- Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1011-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201531
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806
- Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine.* 1984;63:65-81. doi: 10.1097/00005792-198403000-00001
- Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM «O»P). *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(5):299-312. doi: 10.1097/00005792-199809000-00001
- Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):607-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019
- Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, et al. The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet.* 1988;1(8587):692-5. doi: 10.1016/S0140-6736(88)91486-9
- Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis.* 2001;33(7):1040-7. doi: 10.1086/322707
- Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* 2009;135(3):805-26. doi: 10.1378/chest.08-2586
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2015 Nov;90(11):1077-89. doi: 10.1002/ajh.24196
- Emmi G, Silvestri E, Marconi R, et al. First report of FIP1L1-PDGFRα-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1751-3. doi: 10.1093/rheumatology/kev242
- Emmi G, Vaglio A. Comment on: First report of FIP1L1-PDGFRα-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):386. doi: 10.1093/rheumatology/kev397
- Roufosse F, Garaud S, de Leval L. Lymphoproliferative disorders associated with hypereosinophilia. *Semin Hematol.* 2012 Apr;49(2):138-48. doi: 10.1053/j.seminhematol.2012.01.003
- Jin JJ, Butterfield JH, Weiler CR. Hematologic malignancies identified in patients with hypereosinophilia and hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):920-5. doi: 10.1016/j.jaip.2015.06.009
- Туркина АГ, Немченко ИС, Чельшева ЕЮ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миелополи-

- феративных заболеваний с эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома. II Конгресс гематологов России, апрель 2014 г. Доступно по ссылке: <http://26reg.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2015/9/18/1442567111.77654-1-5547.pdf> [Turkina AG, Nemchenko IS, Chelysheva EYu, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloproliferative diseases with eosinophilia and idiopathic hypereosinophilic syndrome. II Congress of Hematology Russia, in April 2014 Available from: <http://26reg.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2015/9/18/1442567111.77654-1-5547.pdf>].
24. Choi HK, Liu S, Merkel PA, et al. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1584-90.
 25. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2926-35. doi: 10.1002/art.21250
 26. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270-81. doi: 10.1002/art.37721
 27. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003;115:284-90. doi: 10.1016/S0002-9343(03)00359-0
 28. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):632-8. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006
 29. Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C, et al. Vasculitis Clinical Research Consortium. Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(8):1351-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu427
 30. Herrmann K, Gross WL, Moosig F. Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl. 70):S62-5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.026
 31. Hurst S, Chizzolini C, Dayer JM, et al. Usefulness of serum-eosinophil cationic protein (ECP) in predicting relapse of Churg and Strauss vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(6):784-5.
 32. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3496-503. doi: 10.1002/art.27678
 33. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):390-3. doi: 10.1136/ard.2011.155382
 34. Zwerina J, Bach C, Martorana D, et al. Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(10):1823-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq445
 35. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome – a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(6):804-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken033
 36. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:17-28. doi: 10.1097/00005792-199601000-00003
 37. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:S94-S138. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.029
 38. Стрижаков ЛА, Моисеев СВ, Коган ЕА. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические звенья, значение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и диагностика. *Терапевтический архив.* 2014;12(2):35-42 [Strizhakov LA, Moiseev SV, Kogan EA. Heart disease in systemic vasculitis: pathogenetic links of the value of risk factors for cardiovascular disease and diagnosis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;12(2):35-42 (In Russ.)].
 39. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol.* 2015 Nov 15;199:170-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.087
 40. Samson M, Puechal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* 2013;43:60-9. doi: 10.1016/j.jaut.2013.03.003
 41. Marmursztejn J, Guillevin L, Trebussen R, et al. Churg-Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(4):642-50. doi: 10.1093/rheumatology/kes155
 42. Marmursztejn J, Cohen P, Duboc D, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in Churg-Strauss syndrome. Impact of immunosuppressants on outcome assessed in a prospective study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):8-13.
 43. Marmursztejn J, Vignaux O, Cohen P, et al. Impact of cardiac magnetic resonance imaging for assessment of Churg-Strauss syndrome: a cross-sectional study in 20 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52): S70-6.
 44. Neumann T, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(4):236-43. doi: 10.1097/MD.0b013e3181af35a5
 45. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):627-34. doi: 10.1002/art.27263
 46. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, et al. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(2):115-28. doi: 10.1097/01.md.0000158825.87055.0b
 47. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366
 48. 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
 49. De Groot K, Harper L, Jayne D, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
 50. Harper L, Morgan M, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200477
 51. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
 52. Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, et al. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1841-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1841::AID-ANR21>3.0.CO;2-Q
 53. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3 Pt 1):795-9. doi: 10.1164/ajrcm.151.3.7881673

54. Somers EC, Marder W, Christman GM, et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2761-7. doi: 10.1002/art.21263
55. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44. doi: 10.1056/NEJMoa020286
56. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1149-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.015
57. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:73. doi: 10.1186/1745-6215-14-73
58. Munoz SA, Gandino IJ, Orden AO, Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin.* 2015;11(3):165-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.08.005
59. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec 2. pii: annrheumdis-2014-206095. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095
60. Fanourakis A, Koukias N, Vassilopoulos D, et al. Rituximab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with severe vasculitic neuropathy: Case report and review of current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):60-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.03.004
61. Bouldouyre M-A, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):606. doi: 10.1136/ard.2008.093773
62. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(1):80-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61714-0
63. Rutberg SA, Ward DE, Roth BJ. Churg-Strauss syndrome and pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(3):151-6. doi: 10.1097/00124743-200206000-00007
64. Koike H, Akiyama K, Saito T, et al. Research Group for IVIg for EGPA/CSS in Japan. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol.* 2015;262(3):752-9. doi: 10.1007/s00415-014-7618-y
65. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 1998;129(5):370-4. doi: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00004
66. Metzler C, Csernok E, Gross WL, et al. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):24-30.
67. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest.* 2000;117(3):708-13. doi: 10.1378/chest.117.3.708
68. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(6):620-6. doi: 10.1002/pds.1353
69. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax.* 2008;63(8):677-82. doi: 10.1136/thx.2007.087825
70. Nathani N, Little MA, Kunst H, et al. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax.* 2008;63(10):883-8. doi: 10.1136/thx.2007.093955
71. Vanoli M, Gambini D, Scorza R. A case of Churg-Strauss vasculitis after hepatitis B vaccination. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(4):256-7. doi: 10.1136/ard.57.4.256
72. Guillevin L, Guittard T, Bletry O, et al. Systemic necrotizing angitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung.* 1987;165(3):165-72. doi: 10.1007/BF02714432
73. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):323-30. doi: 10.1097/01.md.0000180793.80212.17
74. Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl. 70):S83-9.
75. Herlyn K, Gross WL, Reinhold-Keller E. Longitudinale Effekte des strukturierten Patientenschulungsprogramms für Vaskulitispatienten. *Z Rheumatol.* 2008;67(3):206-10. doi: 10.1007/s00393-008-0290-9
76. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013
77. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):564-7. doi: 10.1136/ard.2008.099051
78. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310
79. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy.* 2015 Nov 3;8:125-34. doi: 10.2147/JAA.S74178
80. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol.* 2014 Nov 3;5:549. doi: 10.3389/fimmu.2014.00549
81. Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Oct;51(10):1887-93. doi: 10.1093/rheumatology/kes171
82. Kim S, Marigowda G, Oren E, et al. Mepolizumab as a steroid sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1336-43. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.028
83. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2011;155(5):341-3. doi: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00026
84. Bjerner L, Lemiére C, Maspero J, et al. A randomized phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. *Eur Respir J.* 2014;44 Suppl 58:299.
85. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016 Jan 8. pii:S0954-6111(16)30003-8. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.003
86. Josselin-Mahr L, Werbrouck-Chiraux A, Garderet L, et al. Efficacy of imatinib mesylate in a case of Churg-Strauss syndrome: evidence for the pathogenic role of a tyrosine kinase? *Rheumatology (Oxford).* 2014 Feb;53(2):378-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket261
87. Erre GL, Pardini S, Cuccuru L, et al. Is there a role for imatinib mesylate in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis? *Joint Bone Spine.* 2015 Jan;82(1):72-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.06.004

Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА)

Каратеев Д.Е.¹, Лучихина Е.Л.¹, Демидова Н.В.¹, Гриднева Г.С.¹, Лукина Г.В.¹, Канонирова М.А.¹, Муравьев Ю.В.¹, Касумова К.А.¹, Александрова Е.Н.¹, Новиков А.А.¹, Авдеева А.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Contact: Dmitry Karateev; dekar@inbox.ru

Поступила 19.02.16

Раннее назначение метотрексата (МТ), использование высоких (по стандартам ревматологической практики) доз препарата способствуют повышению эффективности терапии и уменьшению «тяжести» ревматоидного артрита (РА). Одним из важных достоинств МТ при лечении РА является возможность подбора дозы и путей введения (перорально или подкожно), что позволяет индивидуализировать лечение. Особое внимание в последнее время уделяется именно подкожной лекарственной форме МТ, применение которой создает предпосылки для существенного улучшения эффективности терапии РА. В статье приводятся данные исследования РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите), касающиеся оценки результатов лечения РА при использовании подкожной формы МТ в качестве препарата «первого ряда» и разработки тактики ее применения при этом заболевании.

Материал и методы. В исследование включен 191 пациент с активным РА (34 мужчины, 157 женщин), из которых у 51,8% был очень ранний РА (длительность болезни <6 мес). 115 больных РА завершили 24-месячный период наблюдения, и их данные были проанализированы более детально.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты позволяют обосновать тактику лечения, основанную на назначении подкожной формы МТ (без предварительного использования его пероральной формы) пациентам с ранней стадией РА и с высокой активностью болезни, применяя стартовую дозу 15 мг/нед и проводя быструю эскалацию с достижением максимально переносимых доз за 4–8 нед, что позволяет добиться ремиссии (или низкой активности заболевания) у большинства больных без применения глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; исследование РЕМАРКА.

Для ссылки: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138–144.

USE OF SUBCUTANEOUS METHOTREXATE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: THE REMARCA TRIAL

Karateev D.E.¹, Luchikhina E.L.¹, Demidova N.V.¹, Gridneva G.S.¹, Lukina G.V.¹, Kanonirova M.A.¹, Muravyev Yu.V.¹, Kasumova K.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Novikov A.A.¹, Avdeeva A.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The early administration of methotrexate (MTX) and the use of its high (by the rheumatology practice standards) doses contribute to the enhanced efficiency of therapy and the reduced severity of rheumatoid arthritis (RA). One of the important merits of MTX in the treatment of RA is the possibility of adjusting its dose and choosing its (oral or subcutaneous) administration routes, which makes it possible to individualize treatment. Particular emphasis has been recently placed just on a subcutaneous MTX formulation that creates prerequisites for substantially improving the efficiency of RA therapy. The paper gives the data of the REMARCA (Russian investigation of Methotrexate and biologicals for early active Arthritis) trial assessing the results of RA treatment in the use of the subcutaneous MTX dosage form as a first-line drug and in the elaboration of management tactics for this disease.

Subjects and methods. The investigation included 191 patients (34 men and 157 women) with active RA; of whom 51.8% had very early RA (< 6 months' disease duration). 115 patients with RA completed a 24-month follow-up period; and their data were analyzed in more detail.

Results and discussion. The findings may substantiate treatment policy based on the prescription of subcutaneous MTX (without previously administering its oral formulation) in patients with early RA and high disease activity, starting the drug at 15 mg/week and rapidly escalating with the highest tolerable doses during 4–8 weeks, which allows remission (or low disease activity) in the majority of patients without using glucocorticoids and biological agents.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; REMARCA trial.

For reference: Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):138–144 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144>

За последние 20 лет применение метотрексата (МТ) стало «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита (РА) [1–3]. Российские [4] и международные [5, 6] клинические рекомендации подтверждают эту позицию на основании обширных клинических данных с высоким уровнем доказательности. Раннее назначение МТ, использование

высоких (по стандартам ревматологической практики) доз препарата способствуют повышению эффективности терапии [7, 8] и уменьшению «тяжести» РА на популяционном уровне [9–12].

Одним из важных достоинств МТ при лечении РА является возможность подбора дозы и путей введения (перорально или подкожно).

но), что позволяет индивидуализировать лечение. Особое внимание в последнее время уделяется именно подкожной лекарственной форме МТ (ПК МТ), применение которой создает предпосылки для существенного улучшения эффективности терапии РА [13–19]. Именно ПК МТ позволяет полностью раскрыться потенциалу МТ, в первую очередь за счет повышения его биодоступности, достоверно более высокой, чем при пероральном применении, особенно в дозах выше 15 мг/нед [20–22]. ПК МТ продемонстрировал более высокую эффективность (и переносимость) при РА по сравнению с приемом пероральной формы (ПО) МТ, в том числе при «переключении» с одной лекарственной формы на другую [13–19, 23]. Результаты исследования РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артритe) показали, что применение ПК МТ позволяет выделить группу больных, у которых монотерапия ПК МТ приводит к быстрому (в течение 3 мес) достижению ремиссии (или низкой активности болезни) [24] при высокой безопасности и хорошей переносимости терапии [25].

В то же время вопрос об истинном месте ПК МТ в рамках современной стратегии лечения РА («Лечение до достижения цели» – Treat to target) [26] остается не до конца решенным. Целью настоящего анализа материалов исследования РЕМАРКА являются оценка результатов лечения РА с использованием ПК МТ в качестве препарата «первого ряда» и разработка тактики применения ПК МТ при этом заболевании.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА (n=191)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (соотношение)	34/157 (1:4,6)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	52 [40,8; 60]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,8 [22,6; 30]
Курение (текущее и в анамнезе), n (%)	35 (18,3)
Употребление алкоголя (текущее и в анамнезе), n (%)	33 (17,3)
Длительность болезни, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [6; 18]
Больные с РА длительностью ≤6 мес, n (%)	99 (51,8)
РФ-позитивные, n (%)	153 (80,1)
АЦЦП-позитивные, n (%)	155 (81,2)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	26 (13,6)
II	149 (78)
III	13 (7)
IV	3 (1,6)
Функциональный класс, n (%):	
I	48 (25,1)
II	114 (59,7)
III	29 (15,2)
IV	0
ЧПС66, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 14]
ЧБС68, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [6; 17]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [20; 54,25]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,2 [7,4; 49,1]
DAS28-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,45 [4,8; 6,31]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [19,9; 40,6]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [18; 35]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,375 [0,91; 1,97]

Примечание. Ме – медиана, СРБ – С-реактивный белок.

Материал и методы

Критерии включения, исключения и план исследования РЕМАРКА подробно представлены в нашей предыдущей публикации [27]. Всего в настоящее время в исследование включен 191 пациент с активным РА (34 мужчины, 157 женщин), среди которых у 51,8% пациентов был очень ранний РА (длительность болезни <6 мес; табл. 1). Завершили 24-месячный период наблюдения и были проанализированы более детально 115 больных РА. В эту группу вошли 97 (84,3%) женщин, возраст на момент включения в исследование составил 51,5 [42,75; 60,0] года, длительность болезни – 6 [4; 12] мес. Большинство больных – 70 (60,9%) – имели длительность болезни (с момента появления первых симптомов) меньше 6 мес. Среди них было 96 (83,5%) позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), 99 (86,1%) позитивных по ревматоидному фактору (РФ), у 36 (31,3%) больных выявлялись эрозии в суставах (с учетом данных рентгенологического, ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии), 95 (82,6%) имели II стадию по Steinbrocker, 18 (18,3%) курили, столько же пациентов регулярно употребляли небольшие дозы алкоголя, индекс массы тела (ИМТ) составил 26,12 [22,79; 29,52] кг/м². Активность РА у большинства пациентов была высокой, индексы активности [28] составили: DAS28-СОЭ=5,5±1,1, SDAI=29,6±13,3, CDAI=26,3±11,6. До включения в исследование 33 (28,7%) больных получали различные стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), из них: ПО МТ – 26 (22,6% от общего числа больных в группе; средняя доза 14,1±4,78 мг/нед), лефлуномид – 2 (1,7%), сульфасалазин – 2 (1,7%), гидроксихлорохин – 3 (2,6%).

Всем больным назначалась терапия МТ подкожно¹ в начальной дозе 10–15 мг/нед с эскалацией дозы до 20–30 мг/нед (в зависимости от переносимости). У части больных эскалация дозы ПК МТ проводилась по активной схеме, по сравнению с обычно рекомендуемой: стартовая доза составляла 15 мг/нед и в дальнейшем повышалась на 5 мг каждые 1–2 нед. Таким образом, максимально переносимая доза обычно достигалась через 4–6 нед от начала терапии (группа быстрой эскалации дозы). У других пациентов начальная доза ПК МТ составляла 10 мг/нед и в дальнейшем повышалась на 5 мг каждые 2–4 нед, максимальная доза достигалась за 8–12 нед (группа обычной эскалации дозы). Распределение по группам с быстрой и обычной эскалацией дозы проводилось случайным образом по мере поступления пациентов, однако учитывались анамнестические указания на патологию печени, почек, гепатотоксичность лекарственных препаратов в прошлом – при их наличии быстрая эскалация дозы не использовалась. Всем пациентам назначали фолиевую кислоту в дозе ≥5 мг/нед (через 24 ч после приема МТ). Терапию корректировали каждые 3 мес (или ранее в случае неконтролируемой активности РА). В рамках протокола РЕМАРКА глюкокортикоиды (ГК) применялись преимущественно внутрисуставно; допускалось продолжение приема ГК, если больные получали перорально низкие дозы ГК до включения в исследование; всего 19 (16,5%) больных принимали ГК внутрь, доза – 6 [4; 8] мг/сут. При достижении ремиссии или низкой активности заболевания в сочетании с «хорошим» эффектом (снижение SDAI на 15–17 баллов и более

¹Методжект, раствор для подкожного введения (МедакГмбХ, Германия, ЛП-002499, 16.06.2014), МНН – метотрексат.

от первоначального значения) больные продолжали получать монотерапию ПК МТ. При отсутствии достижения этих результатов путем проведения врачебного консилиума на основании совместного решения врачей и пациента осуществлялся перевод пациента на комбинацию ПК МТ с ингибиторами фактора некроза опухоли α (адалимумабом или цертолизумаба пэголом) или с абатацептом.

В соответствии с современными стандартами и клиническими рекомендациями [24], больных обследовали каждые 3 мес, включая определение числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), подсчет индексов активности DAS28 с включением СОЭ (DAS28-СОЭ), упрощенного индекса активности болезни (Simplified disease activity index – SDAI), клинического индекса активности болезни (Clinical disease activity index – CDAI). Состояние клинической ремиссии определялось как значение этих индексов $\leq 2,6$; $\leq 3,3$ и $\leq 2,8$ соответственно, низкой активности заболевания – 2,61–3,2; 3,31–11; 2,81–10 соответственно.

В рамках лабораторной программы исследовались следующие биомаркеры: СОЭ по Вестергрену, сыровороточная концентрация СРБ (лабораторная норма до 5 мг/л) и РФ (IgM РФ) иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия); количественное определение АЦЦП в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411, Roche, Швейцария) и методом иммуноферментного анализа (ИФА; Axis-Shield, Великобритания).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США). Для показателей с нормальным распределением результаты представлены в виде $M \pm SD$ (средняя и стандартное отклонение). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, результаты представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий оценивали по критериям χ^2 , Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средние дозы ПК МТ за весь период наблюдения превышали 20 мг/нед и изменялись незначительно: через 3 мес – $22,17 \pm 3,92$ мг/нед, через 6 мес – $22,22 \pm 4,69$ мг/нед, через 12 мес – $22,58 \pm 4,37$ мг/нед, через 18 мес – $21,57 \pm 5,61$ мг/нед, через 24 мес – $21,72 \pm 4,47$ мг/нед. Отмена ПК МТ из-за нежелательных реакций (НР), преимущественно из-за повышения уровней печеночных ферментов и рецидивирующих инфекций в период между 4-м и 12-м месяцами лечения, имела место у 16 (13,9%) больных, которым в качестве стандартных БПВП назначали (индивидуально, в зависимости от переносимости) лефлуномид 20 мг/сут (у 10 больных) или сульфасалазин 2000–3000 мг/сут (у 6 больных).

В течение 24 мес монотерапия ПК МТ была продолжена у 37 больных, у которых высокая эффективность терапии сохранилась (или повысилась) в течение всего периода наблюдения. Комбинированная терапия МТ и ГИБП проводилась у 78 больных, включая всех больных, переведенных с ПК МТ на другие стандартные БПВП. Таким образом, за период наблюдения ПК МТ получали 99 (86,1%) больных, из них 37 (37,4%) – в виде монотерапии и 62 (62,6%) – в комбинации с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). При дальнейшем анализе группа больных ($n=78$), получавших ГИБП в комбинации с ПК МТ (или другими БПВП), рассматривается в целом (в соответствии с принципом «intention to treat»). Для достижения ремиссии у 14 (12,2%) больных потребовалось переключение на другой ГИБП из-за недостаточной эффективности первого, у 6 (5,2%) – переключение на третий ГИБП и у одного больного (0,9%) – на четвертый ГИБП.

Сравнительная характеристика пациентов, получавших монотерапию ПК МТ и комбинированную терапию ПК и ГИБП, представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, пациенты, получавшие монотерапию ПК МТ, исходно достоверно отличались от пациентов из группы комбинированной терапии только меньшей продолжительностью болезни.

Как видно из рисунка, через 6, 12 и 24 мес частота ремиссии (по разным индексам) была достоверно выше у пациентов, продолжавших получать монотерапию ПК МТ, чем комбинированную терапию ПК МТ и ГИБП ($p < 0,05$ во всех случаях). В целом, в зависимости от использованных индексов активности, частота ремиссии через 1–2 года от начала лечения составила 54,1–62,2% в группе монотерапии ПК МТ и 32,1–46,2% в группе комбинированной терапии ПК МТ (БПВП) и ГИБП.

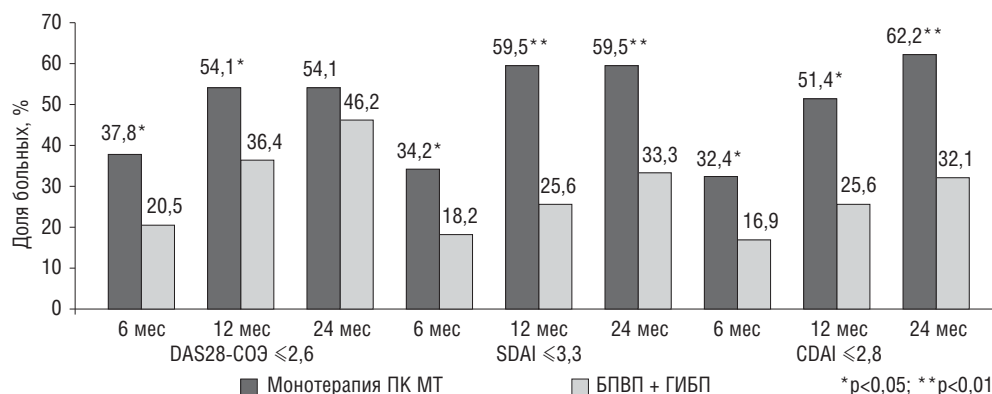
Функциональный индекс НАQ в группах монотерапии ПК МТ и ПК и ГИБП исходно не различался (см. табл. 1), но к 6-му и 12-му месяцам был достоверно ниже в первой группе: 0,375 [0,125; 0,88] против 0,94 [0,25; 1,25] ($p < 0,05$) и 0,13 [0; 1,125] против 0,625 [0,125; 1,25] ($p < 0,05$) соответственно. К 24 мес наблюдения достоверность различий между группами нивелировалась: индекс НАQ составил 0,238 [0; 0,656] против 0,4 [0; 1] соответственно ($p > 0,05$).

При анализе связи между скоростью эскалации доз ПК МТ и эффективностью терапии получены следующие результаты (табл. 3). Как видно из таблицы, среди больных с быстрой эскалацией дозы было достоверно больше пациентов, получающих монотерапию ПК МТ, чем среди больных со стандартной эскалацией дозы ($p < 0,01$). Доза ПК МТ в группах с обычной и быстрой эскалацией доз составила к 3 мес $22,4 \pm 4,8$ и $21,9 \pm 2,5$ мг/нед соответственно, через 6 мес – $22,3 \pm 5,7$ и $22,2 \pm 3,1$ мг/нед, через 12 мес – $22,6 \pm 4,9$ и $22,5 \pm 3,7$ мг/нед, через 24 мес – $22,5 \pm 4,4$ и $20,8 \pm 4,4$ мг/нед соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 2 Потребность в назначении ГИБП в зависимости от тактики применения ПК МТ

Показатель	Наблюдение в течение 12 мес (n=191)		Наблюдение в течение 24 мес (n=115)	
	монотерапия ПК МТ (n=69)	ПК МТ + ГИБП (n=122)	монотерапия ПК МТ (n=37)	ПК МТ + ГИБП (n=78)
Быстрая эскалация дозы ПК МТ vs стандартная	49,4% vs 25,0%*	50,6% vs 75%*	46,3% vs 19,7%*	53,7% vs 80,3%*
Быстрая эскалация дозы ПК МТ у пациентов с ранним РА vs остальные пациенты	68,1% vs 25,7%*	31,9% vs 74,3%*	66,7% vs 19%*	33,3% vs 81%

Примечание. * – $p < 0,01$.



Достижение клинической ремиссии по оценке с помощью разных индексов активности у больных с «хорошим» эффектом ПК МТ (n=37) и больных, получавших комбинированную терапию ПК МТ (БПВП) + ГИБП (n=78)

Быстрая эскалация дозы ассоциировалась с выраженным снижением индексов активности в течение первых 12 нед наблюдения. Снижение (Δ) исходного значения индексов активности через 3 мес наблюдения (разность между значением индексов через 3 мес и исходными значениями) составило в целом по группе: Δ DAS28 = 1,1 [0,5; 2,2]; Δ SDAI = -11,2 [5,6; 19,8]; Δ CDAI = 9,9 [4,0; 16,0]. При быстрой эскалации ПК МТ Δ DAS28 составило -1,5 [0,8; 2,8] по сравнению с -0,95 [0,2; 1,5] при обычной эскалации ($p < 0,01$); Δ SDAI -15,4 [6,5; 24,3] против -10,0 [3,6; 24,3] соответственно ($p < 0,01$); Δ CDAI -12,3 [5,0; 23,0] против 8,1 [2,2; 11,8] соответственно ($p < 0,01$). Кроме того, быстрая эскалация дозы привела к более выраженному снижению уровня СРБ в сыворотке, который исходно в сравниваемых группах не различался — 21,5 [9,8; 41,4] и 30,0 [6,7; 50,3] соответственно ($p > 0,05$), а к 6 мес от начала терапии составил 2,3 [0,9; 5,5] по сравнению с 4,4 [2,0; 9,8] ($p = 0,05$). Таким образом, по нашим данным, два параметра достоверно ассоциированы с хорошим эффектом терапии ПК МТ и, соответственно, с отсутствием необходимости назначения ГИБП — короткая длительность болезни (<6 мес) до назначения ПК МТ и быстрая эскалация его дозы. Оба этих фактора сочетались у 33 (28,7%) больных. Действительно, среди этих пациентов у 22 (66,7%) наблюдался выраженный положительный эффект монотерапии ПК МТ, на фоне которой у них поддерживалась ремиссия (или низкая активность болезни) на протяжении всего 24-месячного периода наблюдения. При этом не было ни одной отмены ПК МТ из-за НР.

Обсуждение

Значение ПК МТ в ревматологии в последние годы постоянно растет. Согласно данным Общероссийского регистра больных артритом (ОРЕЛ), среди больных РА, получавших МТ, 20,6% применяли его в подкожной форме [29]. Примечательно, что в США только около половины больных, которым инициировалось лечение ГИБП, при-

нимали МТ в адекватных дозах (>15 мг/нед) и менее 5% — подкожную форму МТ [11]. Это свидетельствует о более прогрессивном подходе к ведению пациентов с РА в России, чем в других странах мира. Помимо РА, ПК МТ все шире применяется при псориатическом артрите [30, 31].

В исследовании РЕМАРКА у пациентов с РА на фоне как монотерапии ПК МТ, так и комбинированной терапии ПК МТ и ГИБП достигнута высокая частота ремиссии, сохраняющейся на протяжении 2 лет наблюдения, что расширяет результаты, представленные в наших предыдущих публикациях [24, 27]. При этом наилучшие отдаленные результаты были получены у больных, у которых в течение первых 3 мес отмечено развитие ремиссии (или низкой активности) заболевания на фоне монотерапии ПК МТ. Результаты лечения у пациентов, которым проводилась комбинированная терапия ПК МТ и ГИБП, были несколько хуже (через 6 и 12 мес) и стали приближаться к результатам, полученным в группе монотерапии ПК МТ через 24 мес наблюдения, вероятно благодаря оптимизации терапии — «переключению» на другие ГИБП (вплоть до четырех ГИБП последовательно). Таким образом, отсутствие выраженного улучшения на фоне терапии ПК МТ может рассматриваться как признак лекарственной резистентности. Это соответствует материалам исследований других авторов, в которых было показано, что развитие ремиссии в течение первых 8–12 нед на фоне монотерапии МТ позволяет предсказать сохранение ремиссии через год. В то же время отсутствие ремиссии через 4–6 мес на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП ассоциируется с резистентностью к этой комбинации и свидетельствует о необходимости смены ГИБП [32–37].

Большой интерес представляют полученные нами данные, касающиеся оптимальной дозы ПК МТ и тактики эскалации дозы. В клинических рекомендациях [1] отражена наиболее распространенная позиция, основанная преимущественно на экспертных оценках [8, 23], согласно которой следует начинать лечение с ПО МТ (10–15 мг/нед) и постепенно повышать дозу препарата (2,5–5 мг/нед каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед. При этом «переключение» на ПК МТ признается целесообразным только при недостаточной эффективности ПО МТ. Обоснованием этих рекомендаций служат, в частности, фармакокинетические исследования, в ходе которых было показано, что у большинства больных РА плато эффективности достигалось при средней недельной дозе ПО МТ 15 мг/м², что соответствует примерно 15 мг/нед [20–22]. По данным M. Schiff

Таблица 3 Эквивалентные дозы ПО и ПК МТ [21]

Доза, мг	ПО МТ vs ПК МТ	Эквивалентная доза ПК МТ, мг
10	+21%	10
15	+14%	15
20	+31%	15
25	+41%	20

Таблица 4 Сравнительная эффективность ПК МТ и ПО МТ при РА

Источник, параметры эффективности	Длительность терапии, мес	ПК МТ, %	ПО МТ, %	p
J. Braun и соавт. [38]:				
ACR20, %	6	78	70	<0,05
ACR70, %	6	41	33	<0,05
G.S. Hazlewood и соавт. [39]:				
DAS28, M±m	3	3,49±1,50	3,92±1,48	0,002
DAS28 M±m	6	3,12±1,46	3,50±1,51	0,011
DAS28 M±m	9	2,79±1,37	3,23±1,53	0,005
смена терапии, %	12	49	77	<0,001
M.S. Islam и соавт. [40]:				
ACR20, %	6	93	80	0,02
ACR50, %		89	72	0,03
ACR70, %		11	9	0,72

и P. Sadowski [21], по биоэквивалентности доза ПК МТ 15 мг/нед соответствует дозе ПО МТ 20 мг/нед, а доза ПК МТ 20 мг/нед — дозе ПО МТ 25 мг/нед (табл. 3). Однако материалы контролируемых исследований (и их метаанализов) свидетельствуют о более высокой эффективности ПК МТ, чем ПО МТ в эквивалентных дозах (табл. 4), и об эффективности «переключения» на ПК МТ при недостаточной эффективности ПО МТ до назначения ГИБП (табл. 5). Это хорошо обосновывает выбор ПК МТ (а не ПО МТ) в качестве препарата «первого» ряда в рамках исследования РЕМАРКА, поскольку эффективное подавление воспаления именно в первые 6 мес от начала болезни является критичным в отношении отдаленного прогноза и менее вероятно при использовании ПО МТ, чем ПК МТ.

В целом, по нашим данным, развитие стойкого эффекта монотерапии ПК МТ ассоциируется, во-первых, с ранним назначением препарата (в первые 6 мес от появления симптомов РА), во-вторых, с быстрой эскалацией дозы (стартовая доза 15 мг/нед, достижение максимально переносимой дозы в течение 4–8 нед), в-третьих, с выраженным снижением индексов активности в течение первых 3 мес лечения.

Обсуждая механизмы более высокой эффективности ПК МТ по сравнению с ПО МТ, следует обратить внимание на молекулярные механизмы действия МТ, который представляет собой пролекарство и приобретает биологическую активность после проникновения и метаболизма в клетках-мишенях. Установлено, что под действием фермента фоллиполиглутамат синтетазы (и других фолат-зависимых ферментов), он превращается в активные формы — метотрексата полиглутамат (МТ-ПГ) [45, 46], которые проявляют противовоспалительную активность в течение длительного времени после элиминации препарата из кровяного русла. Имеются данные, что клинический эффект лечения МТ у больных РА коррелирует с концентрацией длинных цепей ПГ в клетках-мишенях [47–50]. Примечательно, что перевод пациентов с ПО МТ на ПК МТ приводит к увеличению содержания длинных цепей МТ-ПГ в клетках, что в свою очередь ассоциируется с существенным увеличением эффективности терапии [49, 50]. Это теоретически обосновывает полученные нами результаты о наиболее высокой эффективности быстрой эскалации дозы ПК МТ, обеспечивающей максимально быстрое накопление МТ-ПГ в клетках-мишенях, что является необходимым условием для оптимальной реализации противовоспалительного эффекта МТ.

Таким образом, материалы 24-месячного наблюдения больных с РА в рамках исследования РЕМАРКА по-

Таблица 5 Клинический эффект после «переключения» с ПО МТ на ПК МТ

Источник, параметры эффективности	Длительность терапии, мес	Эффект
J. Braun и соавт. [38]		
ACR20, %	2	30%
M.F. Bakker и соавт. [41]:		
снижение DAS28 (среднее)	1	0,3
	4	0,5
улучшение по DAS28, %	4	63%
H. Mainmann и соавт. [42]		
снижение DAS28 $\geq 1,2$, %	6	74%
D.G. Scott и соавт. [43]:		
длительность приема	12	83%
	24	75%
	60	47%
потребность в назначении ГИБП, %	12	5,2%
	24	8,5%
R.B. Muller и соавт. [44]:		
потребность в назначении ГИБП	50	47%
низкая активность заболевания	50	81,1%
ремиссия	50	69,7%

зволяют обосновать тактику лечения, основанную на назначении ПК МТ (без предварительного лечения ПО МТ) пациентам на ранней стадии РА, имеющим высокую активность болезни; применение высокой (15 мг/нед) стартовой дозы ПК МТ; необходимость быстрой эскалации дозы препарата до максимально переносимой (в течение 4–8 нед). Эта тактика позволяет добиться ремиссии (или низкой активности заболевания) у большинства больных без применения ГК и ГИБП, что имеет принципиально важное значение для улучшения прогноза у пациентов с РА и вносит вклад в совершенствование стратегии («Лечение до достижения цели») в фармакотерапии 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

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- Romao VC, Cahao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Medicine*. 2013;11:17. doi: 10.1186/1741-7015-11-17
- Favalli EG, Biggioggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologics era: still an «anchor» DRUG? *Autoimmune Rev*. 2014;13:1102-8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.026
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39480
- Муравьев ЮВ. Дозирование метотрексата при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;5:456-9 [Muravyev YuV. Methotrexate dosage in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):456-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1260
- Visser K, Katchamart W, Losa E, et al. Multinational evidence based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086-93. doi: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094474
- Aganova S, Steenberg HW, van Nies JAB, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. 2016 May;75(5):867-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080. Epub 2015 May 13.
- Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2015;67:624-32. doi: 10.1002/acr.22510
- Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in United States. *Arthritis Care Res*. 2014;11:1604-11 doi: 10.1002/acr.22383
- Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:381-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204020
- Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53:421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
- Sharma P, Scott DG. Optimizing Methotrexate Treatment in Rheumatoid Arthritis: The Case for Subcutaneous Methotrexate Prior to Biologics. *Drugs*. 2015;75:1953-6. doi: 10.1007/s40265-015-0486-7
- Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:272-8.
- Jay R. Methotrexate revisited: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol*. 2015;34:201-5. doi: 10.1007/s10067-014-2830-9
- Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014;36:427-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
- Biachi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016;33(3):369-78. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8
- Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: a systemic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015. doi: 10.1016/j.semarthritis.2015.11.004
- Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
- Schiff M, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67 Suppl 10. Available from: http://acrabstracts.org/abstract/oral-to-subcutaneous-methotrexate-dose-conversion-strategies-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis/
- Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:563-71.
- Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение):1-24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Suppl):1-24 (In Russ.)].
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
- Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):371-4 [Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE,

- Luchikhina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371-4 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374
26. Smolen JS, Breedvald FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.
 27. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология, 2013;51:117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
 28. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2010. 752 p.].
 29. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
 30. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376-80 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376-80 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380
 31. Chiaravalloti AJ, Strober BE. The use of self-administered subcutaneous methotrexate for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:929-31.
 32. Dougados MR, van der Heijde DM, Brault Y, et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone; finding from a randomized study (COMET). *J Rheumatol*. 2014;41:1922-34. doi: 10.3899/jrheu.131238
 33. Van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012;39:1326-33. doi: 10.3899/jrheum.111171
 34. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38:990-6. doi: 10.3899/jrheum.100935
 35. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, et al. Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later. *J Rheumatol*. 2010;37:723-9. doi: 10.3899/jrheum.090776
 36. Gulfe A, Kristensen LE, Geborek P. Six and 12 weeks treatment response predicts continuation of tumor necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis: an observational cohort study from southern Sweden. *J Rheumatol*. 2009;36:517-21. doi: 10.3899/jrheum.080509
 37. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226-35. doi: 10.1002/art.22943
 38. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144
 39. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 15. pii: annrheumdis-2014-206504. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504
 40. Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J*. 2013;22:483-8.
 41. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis. Post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1849-52. doi: 10.1136/ard.2009.124065
 42. Mainmann H, McClaren E, Heycocks S, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol*. 2010;29:1093-8. doi: 10.1007/s10067-010-1500-9
 43. Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond or tolerate oral methotrexate; the MENTOR study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:470-6. doi: 10.3109/03009742.2014.910312
 44. Muller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):28-34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009
 45. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest*. 1985;76:907-12. doi: 10.1172/JCI112088
 46. Муравьев ЮВ. Новые возможности контроля эффективности метотрексата при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2015;53(3):308-11 [Muravyev YuV. New possibilities for monitoring methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):308-11 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-308-311
 47. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010;49:2337-45. doi: 10.1093/rheumatology/keq216
 48. De Rotte MCFJ, den Boer E, de Jong PHP, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:408-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725
 49. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:2540-7. doi: 10.3899/jrheum.110481
 50. Becker ML, van Haaandel L, Gaedigk R, et al. Analysis of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with juvenile idiopathic arthritis. Effect of route of administration on variability in intracellular methotrexate polyglutamate concentrations. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1803-12. doi: 10.1002/art.27434

Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке

Панафидина Т.А.¹, Сохова М.А.¹, Попкова Т.В.¹,
Черкасова М.В.¹, Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.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, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Контакты: Татьяна Александровна Панафидина;
panafidina@inbox.ru

Contact: Tatiana Panafidina;
panafidina@inbox.ru

Поступила 27.11.15

Системная красная волчанка (СКВ) характеризуется патологической активацией и дифференцировкой В-лимфоцитов. Стимулятор В-лимфоцитов (BLyS, также известный как BAFF) и его гомолог APRIL относятся к числу лигандов семейства фактора некроза опухоли (ФНО) и играют ключевую роль в селекции и выживаемости В-лимфоцитов.

Цель — определить концентрацию BAFF и APRIL в сыворотке крови больных СКВ и зависимость клинических и лабораторных показателей болезни от уровня этих цитокинов.

Материал и методы. В исследование включено 73 пациента с СКВ (62 женщины и 11 мужчин), медиана возраста 30,0 [28,0; 46,0] года, длительности болезни — 5,0 [1,5; 11,0] года, с высокой активностью (медиана SLEDAI-2K — 8 [2; 13] баллов). Поражение почек выявлено в 40% случаев, суставов — в 36%, гематологические нарушения — в 38%, антиядерный фактор (АНФ) — в 94,5% и антитела к двуспиральной ДНК — в 77%. Сопутствующий антифосфолипидный синдром обнаружен у 15% больных. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 66% (медиана дозы в пересчете на преднизолон 10 [0; 15] мг/сут), цитотоксические препараты (циклофосфан, микофенолата мофетил, азатиоприн) — 42%, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) использовались у 12% больных, 31,5% пациентов на момент включения в исследование не получали терапию. Концентрацию BAFF и APRIL определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Концентрации BAFF и APRIL у пациентов с СКВ и в группе контроля существенно не различались: медиана уровня BAFF — 0,02 [0,01; 0,64] и 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл, APRIL — 2,09 [0,01; 3,80] и 0,01 [0,01; 4,16] нг/мл соответственно. Повышенная концентрация BAFF (>0,82 нг/мл) определялась у 5,5% больных СКВ, APRIL (>5,96 нг/мл) — у 4,1%. Выявлена положительная корреляция между концентрацией BAFF и уровнем гематурии ($r=0,261$; $p<0,05$), отрицательная — с концентрацией гемоглобина ($r=-0,289$; $p<0,05$), длительностью болезни ($r=-0,261$; $p<0,05$) и значением SLICC/DI ($r=-0,286$; $p<0,05$). Отмечалась положительная корреляция уровня APRIL со значением SLEDAI-2K ($r=0,323$; $p<0,01$), титром АНФ ($r=0,256$; $p<0,05$) и концентрацией ионов K^+ ($r=0,322$; $p<0,05$), отрицательная — с уровнем гемоглобина ($r=-0,299$; $p<0,05$), лейкоцитов ($r=-0,253$; $p<0,05$) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ; $r=-0,299$; $p<0,05$). Обнаружено повышение концентрации как BAFF, так и APRIL у пациентов с волчаночным нефритом в сравнении с пациентами без него ($p<0,05$). Пациенты с гематологическими нарушениями, обусловленными СКВ, имели большую концентрацию APRIL ($p<0,05$), чем пациенты без гематологических нарушений; в отношении уровня BAFF группы оказались сопоставимы. С нарастанием активности СКВ (SLEDAI-2K ≥ 8 баллов) выявлено повышение концентрации обоих лигандов ($p<0,05$).

Отдельно была проанализирована подгруппа больных СКВ ($n=26$), которые не получали ГК или других иммуносупрессивных препаратов и ГИБП. У этих пациентов концентрация APRIL была выше, чем в контрольной группе: 3,06 [2,09; 4,05] и 0,01 [0,01; 4,16] нг/мл ($p<0,05$), различий уровня BAFF не отмечалось. Обнаружена положительная корреляция между уровнем APRIL и концентрацией креатинина ($r=0,635$; $p<0,001$), мочевины ($r=0,574$; $p<0,01$), мочевой кислоты ($r=0,633$; $p<0,001$), отрицательная — с уровнем лейкоцитов ($r=-0,437$; $p<0,05$), лимфоцитов ($r=-0,497$; $p<0,05$) и СКФ ($r=-0,663$; $p<0,001$). Концентрация BAFF положительно коррелировала с уровнем гематурии ($r=0,591$; $p<0,01$), значением SLEDAI-2K ($r=0,413$; $p<0,05$) и СОЭ ($r=0,394$; $p<0,05$), отрицательно — с концентрацией гемоглобина ($r=-0,2488$; $p<0,05$) и СКФ ($r=-0,473$; $p<0,05$).

Выводы. Концентрации BAFF и APRIL у пациентов с СКВ и здоровых доноров были сопоставимы. Повышенные уровни как BAFF, так и APRIL ассоциированы с высокой активностью болезни (SLEDAI-2K ≥ 8 баллов), волчаночным нефритом, APRIL — с гематологическими нарушениями. Иммуносупрессивная терапия (ГК, цитостатические препараты, ГИБП) снижает концентрацию APRIL в сыворотке крови больных СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; BAFF/BLyS; APRIL; СКВ, SLEDAI-2K; волчаночный нефрит.
Для ссылки: Панафидина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ и др. Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):145-154.

CLINICAL VALUE OF BAFF AND APRIL CONCENTRATIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
Panafidina T.A.¹, Sokhova M.A.¹, Popkova T.V.¹, Cherkasova M.V.¹, Novikov A.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by the pathological activation and differentiation of B lymphocytes. The B-lymphocyte stimulator (BLyS), also known as B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF), and its homologue, a proliferation-inducing ligand (APRIL), belong to the ligands of the tumor necrosis factor (TNF) family and play a key role in B-lymphocyte selection and survival.

Objective: to determine serum BAFF and APRIL concentrations in patients with SLE and a relationship of the clinical and laboratory parameters of the disease to the level of these cytokines.

Subjects and methods. The investigation enrolled 73 patients (62 women and 11 men; median age, 30.0 [28.0; 46.0] years) with SLE (disease duration, 5.0 [1.5; 11.0] years) and its high activity (the median SLEDAI-2K scores of 8 [2; 13]). Involvement of the kidneys and joints were found in 40 and 36% of cases, respectively; there were hematologic disorders in 38%, antinuclear factor (ANF) in 94.5%, and anti-double stranded DNA antibodies in 77%. The concurrent antiphospholipid syndrome was detected in 15% of the patients. 66% of the patients took glucocorticoids (GCs) (the median dose was 10 [0; 15] mg/day, calculated with reference to prednisolone), 42% received cytotoxic drugs (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine); 12% used biological agents (BAs); 31.5% received no therapy at enrolment in the investigation. Serum BAFF and APRIL concentrations were estimated using an enzyme immunoassay.

Results and discussion. The concentrations of BAFF and APRIL did not differ essentially in the patients with SLE and in the controls: the median level of BAFF was 0.02 [0.01; 0.64] and 0.02 [0.01; 0.03] ng/ml; that of APRIL was 2.09 [0.01; 3.80] and 0.01 [0.01; 4.16] ng/ml, respectively. The elevated concentration of BAFF (>0.82 ng/ml) was revealed in 5.5% of the patients with SLE and that of APRIL (>5.96 ng/ml) in 4.1%. There was a positive correlation between the concentration of BAFF and the level of hematuria ($r = 0.261$; $p < 0.05$) and a negative correlation with hemoglobin concentrations ($r = -0.289$; $p < 0.05$), disease duration ($r = -0.261$; $p < 0.05$), and SLICC/DI scores ($r = -0.286$; $p < 0.05$). There was a positive correlation of APRIL levels with SLEDAI-2K scores ($r = 0.323$; $p < 0.01$), ANF titer ($r = 0.256$; $p < 0.05$), and K+ concentrations ($r = 0.322$; $p < 0.05$) and a negative correlation with hemoglobin levels ($r = -0.299$; $p < 0.05$), white blood cell count ($r = -0.253$; $p < 0.05$), and glomerular filtration rate (GFR) ($r = -0.299$; $p < 0.05$). The elevated concentrations of both BAFF and APRIL were found more often in patients with lupus nephritis compared to those without this condition ($p < 0.05$). The patients with SLE-induced hematological disorders had a higher APRIL concentration ($p < 0.05$) than those without these disorders; the groups proved to be comparable in BAFF levels. As SLE activity increased (SLEDAI-2K scores of ≥ 8), there was a rise in the concentration of both ligands ($p < 0.05$).

A subgroup of SLE patients ($n = 26$) who had received neither GCs nor other immunosuppressants or BAs was separately analyzed. In these patients, the concentration of APRIL was higher than that in the control group: 3.06 [2.09; 4.05] and 0.01 [0.01; 4.16] ng/ml ($p < 0.05$), there were no differences in the level of BAFF. There was a positive correlation between the level of APRIL and the concentration of creatinine ($r = 0.635$; $p < 0.001$), urea ($r = 0.574$; $p < 0.01$), and uric acid ($r = 0.633$; $p < 0.001$) and a negative correlation with the level of white blood cells ($r = -0.437$; $p < 0.05$), lymphocytes ($r = -0.497$; $p < 0.05$) and GFR ($r = -0.663$; $p < 0.001$). The BAFF concentrations correlated positively with hematuria levels ($r = 0.591$; $p < 0.01$), SLEDAI-2K scores ($r = 0.413$; $p < 0.05$), and erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.394$; $p < 0.05$) and negatively with hemoglobin concentrations ($r = -0.2488$; $p < 0.05$) and GFR ($r = -0.473$; $p < 0.05$).

Conclusion. The concentrations of BAFF and APRIL were comparable in the patients with SLE and healthy donors. The elevated levels of both BAFF and APRIL were associated with high disease activity (SLEDAI-2K scores of ≥ 8) and lupus nephritis; those of APRIL are related to hematological disorders. Immunosuppressive therapy (GCs, cytostatic drugs, BAs) decreased the serum concentration of APRIL in patients with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; BAFF/BLyS; APRIL; systemic lupus erythematosus; SLEDAI-2K; lupus nephritis.

For reference: Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV et al. Clinical value of BAFF and APRIL concentrations in systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):145-154 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-145-154>

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений. Серологически СКВ характеризуется присутствием высоких титров аутоантител, патологической активацией и дифференцировкой В-лимфоцитов [1].

Стимулятор В-лимфоцитов (В Lymphocyte Stimulator, BLyS), также известный как В Cell-Activating Factor, (BAFF), является одним из лигандов семейства фактора некроза опухоли (ФНО) и играет ключевую роль в селекции и выживаемости В-лимфоцитов [2–4]. BAFF представляет собой трансмембранный белок, состоящий из 285 аминокислот, экспрессирующийся на моноцитах, активированных нейтрофилах, Т-лимфоцитах и дендритных клетках, который может находиться как в мембраносвязанной, так и в растворимой циркулирующей форме [5–7]. Экспрессия гена *BAFF* и секреция данного белка активируются провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин 2 (ИЛ2), ИЛ10, ФНО α и интерферон γ [6, 8, 9]. BAFF может связываться с тремя видами рецепторов: BAFF-R (BAFF Receptor, также известный как BR3); TACI (Transmembrane Activator 1 and Calcium modulator and cyclophilin ligand-Interactor) и BCMA (В Cell Maturation Antigen). BAFF является единственным лигандом для BR3, в то время как рецепторы TACI и BCMA могут связываться не только с BAFF, но и с другим лигандом из семейства ФНО, гомологом BAFF, называемым APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand). BAFF и APRIL взаимодействуют с указанными рецепторами с разной аффинностью: BAFF с большей силой взаимодействует с BR3, чем с TACI и BCMA; APRIL же, наоборот, — с TACI и BCMA сильнее, чем с BR3 [10].

Экспрессируются данные рецепторы преимущественно на В-лимфоцитах, причем на разных этапах созревания В-клеток представлены разные рецепторы. Так, экспрессия BR3 начинается на «переходных» В-лимфоцитах и нарастает по мере их созревания, TACI впервые появляется на «зрелых» В-лимфоцитах, а BCMA — на плазматических и длительноживущих клетках памяти. Взаимодействие BAFF–BR3 предотвращает апоптоз и способствует вы-

живаемости В-клеток, в том числе и аутореактивных, и их дальнейшему созреванию [7]. В тех случаях, когда уровень В-лимфоцитов в костном мозге и за его пределами увеличивается или когда концентрация BAFF необычайно высока в течение длительного времени, вероятность того, что аутореактивные В-клетки не будут подвержены апоптозу, повышается [11]. Результаты исследований на моделях животных показали, что трансгенные мыши с гиперэкспрессией BAFF имеют проявления, характерные для СКВ и синдрома Шегрена: высокий титр антител к двуспиральной ДНК, гипергаммаглобулинемия, гломерулонефрит [12], в то время как мыши, лишенные BAFF, испытывают дефицит «зрелых» В-лимфоцитов [13]. Активация TACI и BCMA не влияет на выживаемость «незрелых» В-лимфоцитов. Так, мыши с генетически детерминированным дефицитом этих рецепторов имеют нормальный уровень первичных В-лимфоцитов; считается, что взаимодействие APRIL–TACI и APRIL–BCMA оказывает воздействие на уже активированные «зрелые» В-лимфоциты, клетки памяти и плазматические клетки [14–16]. Высокий уровень APRIL, в отличие от BAFF, не ассоциирован с аутоиммунными реакциями у мышей, но характеризуется В-клеточной неоплазией [17], усиленной секрецией IgM [18], Т-независимым гуморальным ответом и повышенной выживаемостью Т-лимфоцитов [19]. Селективная блокада этого лиганда задерживает проявления СКВ у новозеландских мышей NZB/WF1 [20], дефицит APRIL ассоциирован с увеличением числа эффекторных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти [14, 16].

Патогенетические аспекты аутоиммунных заболеваний, результаты исследований BAFF и APRIL *in vitro* и на экспериментальных моделях легли в основу изучения этих лигандов и рецепторов к ним у пациентов с различными аутоиммунными болезнями [21]. Полученные данные противоречивы. Одни работы демонстрируют повышенные уровни BAFF и/или APRIL у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [22–24], синдромом Шегрена [25], СКВ [24, 26–34], системной склеродермией (ССД) [31], дерматомиозитом (ДМ) [31], псориазом [34], диффузным токсическим зобом (болезнь Грейвса) [35, 36], корреляцию с пока-

зателями активности аутоиммунных болезней, специфическими аутоантителами, другие же, наоборот, — нормальные значения BAFF [23] или APRIL [23, 33, 37], отсутствие

ассоциации с клиническими и серологическими проявлениями заболеваний. Сводные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1 Концентрация BAFF/APRIL при аутоиммунных заболеваниях

Источник	Биомаркер, метод и среда определения; набор реагентов	Заболевание (число больных)	Концентрация BAFF/APRIL	Корреляция
J. Zhang и соавт., 2001 [24]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; синовиальная жидкость больных РА; тест-система собственного изготовления «home made»	СКВ (n=150), РА (n=57), контроль (n=38)	↑ BAFF: СКВ и контроль (p<0,0001), РА и контроль (p<0,001)	«+» BAFF с анти-дсДНК (p<0,0001) «нр» BAFF с SLAM, SLICC/DI, креатинином
W. Stohl и соавт., 2003 [26]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; тест-система собственного изготовления «home made». мРНК	СКВ (n=68), контроль (n=20), проспективное наблюдение 369 дней	↑ BAFF — 50% пациентов и 0% в контроле, (p<0,001) ↑ мРНК BAFF — 61% пациентов и 0% в контроле (p<0,001)	«+» BAFF с анти-дсДНК (p<0,05)
W. Stohl и соавт., 2004 [37]	BAFF, ПЦР, цельная кровь APRIL, ИФА, сыворотка крови; тест-система собственного изготовления «home made». мРНК APRIL, ПЦР, цельная кровь	СКВ (n=68), контроль (n=15), проспективное наблюдение 369 дней	↑ APRIL — 5,3% пациентов и 5,8% в контроле (нр), ↑ мРНК APRIL — 17,5% пациентов и 0% в контроле (p<0,001)	«-» APRIL с анти-дсДНК, SLEDAI (p<0,05), «+» мРНК APRIL с мРНК BAFF (p<0,001)
T. Vallerskog и соавт., 2006 [23]	BAFF/APRIL, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=10), РА (n=9), контроль (n=13)	↑ BAFF: СКВ и контроль (p<0,001), РА и контроль (нр); ↑ APRIL: СКВ и контроль (нр), РА и контроль (p<0,001)	РА: «+» BAFF с DAS28, (p<0,05), «-» APRIL с количеством В-лимфоцитов (p<0,05)
T. Matsushita и соавт., 2006 [31]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США) мРНК BAFF, ПЦР, кожа	ССД (n=83), СКВ (n=25), ДМ (n=25), контроль (n=25)	↑ BAFF: ССД и контроль (p<0,001), СКВ и контроль (p<0,0001), ДМ и контроль (p<0,01)	«нр» BAFF с длительностью ССД, «+» BAFF с кожным счетом (p<0,01), поражением суставов (p<0,05), миозитом (p<0,05), СОЭ (p<0,05)
A. Becker-Merok и соавт., 2006 [29]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=42), РА (n=60)	↑ BAFF: СКВ и РА (p<0,001)	СКВ: «+» BAFF с SLEDAI (p<0,05), СРБ (p=0,05), РА: «-» BAFF с гемоглобином (p<0,05), тромбоцитами (p<0,05)
M. Petri и соавт., 2008 [38]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; тест-система собственного изготовления «home made»	СКВ (n=245), проспективное наблюдение 2 года		«+» BAFF с анти-дсДНК (p<0,05), SELENA-SLEDAI (p<0,001), IgG (p<0,01)
J. Morel и соавт., 2009 [32]	BAFF/APRIL, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=43), ОА (n=28), контроль (n=27)	BAFF/APRIL: ОА и контроль (нр) ↑ APRIL: СКВ и контроль (p<0,001), СКВ и ОА (p<0,001), ↑ BAFF: СКВ и контроль (p<0,001)	«-» APRIL с BAFF (p<0,05), «-» APRIL с анти-дсДНК (p<0,05), «-» APRIL с SLEDAI (p<0,05)
M. Hegazy и соавт., 2010 [33]	APRIL, ИФА, сыворотка крови; Bender MedSystems (Австрия)	СКВ (n=40), РА (n=20), контроль (n=20)	↑ APRIL: СКВ и контроль (p<0,001), СКВ и РА (p<0,003), РА и контроль (нр)	«+» APRIL с BILAG общим, BILAG скелетно-мышечной, BILAG сердечно-легочной систем
S. Sunagawa и соавт., 2011 [35]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США) APRIL, ИФА, сыворотка крови; Bender MedSystems (Австрия)	Болезнь Грейвса (n=23), контроль (n=20)	↑ BAFF: Болезнь Грейвса и контроль (p<0,01) APRIL: Болезнь Грейвса и контроль (нр)	«+» BAFF с отношением свободного Т3 к свободному Т4 (показатель активности при болезни Грейвса)
F. Niederer и соавт., 2013 [39]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	АС (n=49), контроль (n=35)	↓ BAFF: АС и контроль (p<0,01) BAFF спустя 3 мес терапии анти-ФНОα (p<0,01)	«нр» BAFF с длительностью АС, СРБ, BASDAI, позитивностью по HLA-B27 антигену
N. Salah Seif Eldin и соавт., 2013 [34]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=40), псориаз (n=40), ГА (n=20), контроль (n=40)	↑ BAFF: СКВ и контроль, псориаз и контроль, ГА и контроль (p<0,05) во всех случаях	«+» BAFF с SLEDAI (p<0,001), СОЭ (p<0,05) «нр» BAFF с длительностью СКВ, С ₃ , АНФ, анти-дсДНК ↑ BAFF: СКВ нефрит «+» и СКВ нефрит «-» (p<0,05), ГА АНФ «+» и ГА АНФ «-» (p<0,05)
D. Elbirt и соавт., 2014 [30]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=41), контроль (n=50), проспективное наблюдение 5 лет	↑ BAFF: СКВ и контроль (p<0,05)	«нр» BAFF с анти-дсДНК, SLEDAI, СОЭ

Примечание. «+» — положительная корреляция, «-» — отрицательная корреляция, нр — статистически значимых различий нет, «нр» — корреляции нет; ИФА — иммуноферментный анализ, ПЦР — полимеразная цепная реакция, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ОА — остеоартроз, АС — анкилозирующий спондилит, АНФ — антинуклеарный фактор, ГА — гнездная алопеция, анти-ФНОα — ингибиторы фактора некроза опухоли α, анти-дсДНК — антитела к двуспиральной ДНК, С3 — С3-компонент системы комплемента, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, IgG — иммуноглобулин G, Т3 — трийодтиронин, Т4 — тироксин, DAS28 — индекс активности РА по 28 суставам, SLAM, SLEDAI, SELENA-SLEDAI, BILAG — шкалы активности СКВ, SLICC/DI — индекс повреждения при СКВ, BASDAI — индекс активности АС.

Целью нашего исследования было определить концентрацию BAFF и APRIL в сыворотке крови больных СКВ и выявить возможную ассоциацию с клиническими и лабораторными показателями болезни.

Материал и методы

В исследование включено 73 пациента (62 женщины и 11 мужчин) в возрасте 30 [28; 46] лет (медиана [25-й; 75-й перцентили]), наблюдавшихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Все больные соответствовали диагностическим критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [40, 41] и критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г. [42]. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно, с достоверным диагнозом СКВ. Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, злокачественные новообразования) или беременности, участие в других клинических испытаниях.

Больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определялась по классификации В.А. Насоновой [43] и с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2К (SLEDAI-2K) [40], для оценки необратимых изменений применялся индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/DI) [44]. Характеристика пациентов представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, среди пациентов преобладали женщины (85%) с длительным течением заболевания, высокой активностью болезни (SLEDAI-2K 8 [2; 13] баллов). Поражение почек выявлено в 40% случаев, суставов — в 36%, гематологические нарушения — в 38%, АНФ — в 94,5% и анти-дсДНК — в 77%. Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [45] выявлен у 11 больных (15%).

Основными лекарственными препаратами на момент включения в исследование были глюкокортикоиды (ГК) и гидроксихлорохин, их принимали 66 и 53% пациентов соответственно. Доза преднизолона составляла 10 [0; 15] мг/сут, гидроксихлорохина — 200 [0; 200] мг/сут. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) использовали у 12% больных СКВ. 31,5% пациентов не получали никакой терапии («нелеченая» СКВ).

Контрольная группа была представлена 47 сотрудниками ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, сопоставимыми по возрасту (31,0 [26,0; 49,0] год) и полу (96,0% женщин; $p > 0,05$ во всех случаях) и не имеющими ревматических, онкологических и инфекционных заболеваний.

Концентрацию BAFF и APRIL определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью коммерческих наборов Human BAFF Instant ELISA и Human APRIL Platinum ELISA (eBioscience, Австрия).

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий между двумя не связанными группами оценивали с помощью критерия

Манна—Уитни. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [46].

Результаты

Статистически значимых различий концентрации BAFF и APRIL у пациентов с СКВ и группы контроля не было: уровень BAFF 0,02 [0,01; 0,64] и 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл, APRIL 2,09 [0,01; 3,80] и 0,01 [0,01; 4,16] нг/мл соответственно. За верхнюю границу нормы сывороточной концентрации лигандов принималось значение, соответствующее 95-му перцентилю концентрации BAFF и APRIL в контрольной группе: 0,82 нг/мл для BAFF и 5,96 нг/мл для APRIL. Повышенный уровень BAFF ($> 0,82$ нг/мл) определялся у 5,5% больных СКВ, APRIL ($> 5,96$ нг/мл) — у 4,1%.

У больных СКВ выявлена положительная корреляция между концентрацией BAFF и уровнем гематургии ($r = 0,261$; $p < 0,05$), отрицательная — с концентрацией гемоглобина ($r = -0,289$; $p < 0,05$), длительностью болезни ($r = -0,261$; $p < 0,05$) и значением SLICC/DI

Таблица 2 Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=73)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	11/62
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [28,0; 46,0]
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [1,5; 11,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	21 (29,0)
язвы слизистых оболочек	10 (24,0)
артриты	26 (36,0)
серозит	18 (25,0)
нефрит	29 (40,0)
нейропсихические нарушения	9 (12,0)
гематологические нарушения	28 (38,0)
Иммунологические нарушения, n (%):	70/73 (96,0)
позитивный АНФ	69 (94,5)
позитивные анти-дсДНК	56 (77,0)
позитивные анти-Sm	20 (27,0)
позитивные антифосфолипидные антитела	22 (30,0)
гипокомплементемия	32 (44,0)
Активность СКВ, n (%):	
I	17 (23,0)
II	26 (36,0)
III	30 (41,0)
SLEDAI-2K, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [2; 13]
SLICC/DI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1]
«Нелеченая» СКВ, n (%)	23/73 (31,5)
Терапия на момент включения, n (%):	50/73 (68,5)
ГК	48 (66,0)
гидроксихлорохин	39 (53,0)
АЗА	7 (10,0)
ЦФ	18 (25,0)
ММФ	5 (7,0)
Терапия ГИБП в анамнезе и на момент включения, n (%):	9/73 (12,0)
РТМ	5 (7,0)
белимумаб	3 (4,0)
абатацепт	1 (1,0)
Сопутствующий АФС, n (%)	11 (15,0)

Примечание. АЗА — азатиоприн, ЦФ — циклофосфан, ММФ — микофенолата мофетил, РТМ — ритуксимаб.

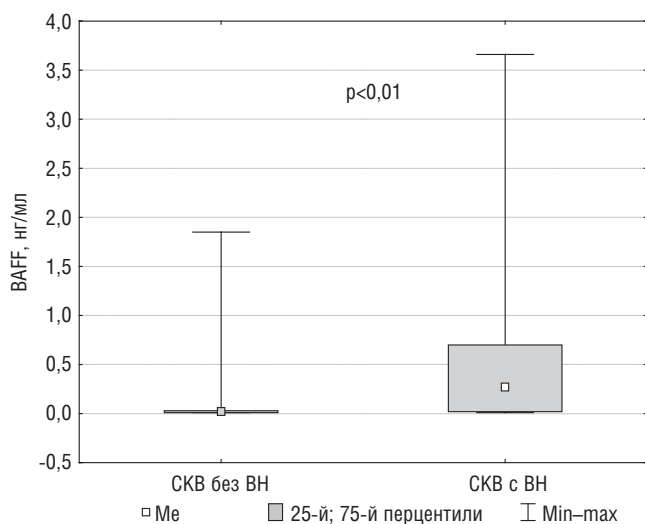


Рис. 1. Концентрация BAFF (нг/мл) у больных СКВ без ВН (n=44) и с ВН (n=29)

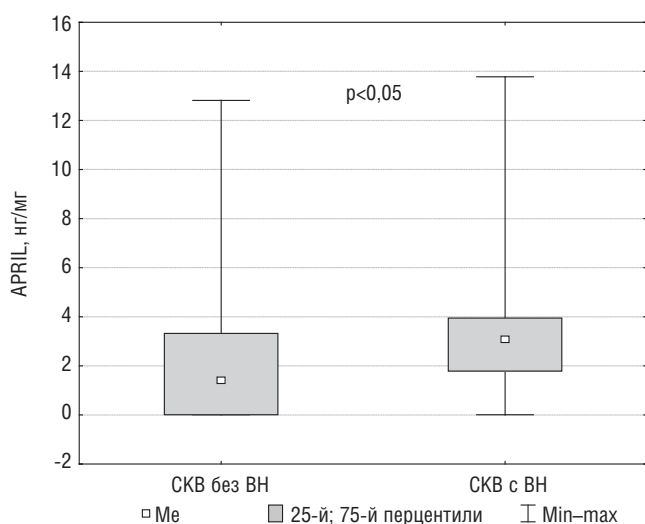


Рис. 2. Концентрация APRIL (нг/мл) у больных СКВ без ВН (n=44) и с ВН (n=29)

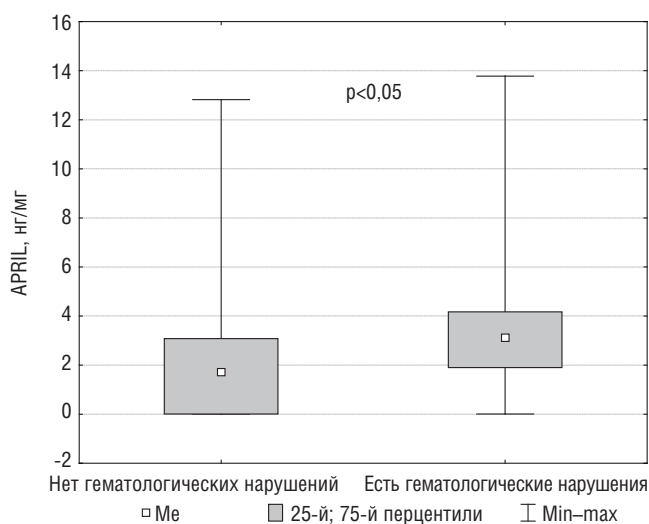


Рис. 3. Концентрация APRIL (нг/мл) у больных СКВ без гематологических нарушений (n=45) и с гематологическими нарушениями (n=28)

($r=-0,286$; $p<0,05$). Уровень APRIL положительно коррелировал со значением SLEDAI-2K ($r=0,323$; $p<0,01$), титром АНФ ($r=0,256$; $p<0,05$) и концентрацией ионов K^+ ($r=0,322$; $p<0,05$), отрицательно – с уровнем гемоглобина ($r=-0,299$; $p<0,05$), лейкоцитов ($r=-0,253$; $p<0,05$) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ; $r=-0,299$; $p<0,05$).

Учитывая выявленные ассоциации BAFF и APRIL с различными проявлениями волчаночного нефрита (ВН): гематурией, гиперкалиемией, снижением СКФ, – сравнивались концентрации этих лигандов у пациентов с нефритом (n=29; протеинурия $>0,5$ г/сут, или гематурия ≥ 5 в поле зрения) или цилиндрuria ≥ 5 в поле зрения) и без нефрита (n=44). Обнаружено повышение уровня как BAFF (0,27 [0,02; 0,70] и 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл; $p<0,01$), так и APRIL (3,08 [1,79; 3,95] и 1,41 [0,01; 3,33] нг/мл; $p<0,05$) у пациентов с ВН в сравнении с пациентами без него (рис. 1 и 2).

Пациенты с гематологическими нарушениями (n=28): гемолитической анемией и/или лейкопенией $<4,0 \cdot 10^9$ /л, лимфопенией $<1,0 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопенией $<100,0 \cdot 10^9$ /л, обусловленными СКВ, имели большую концентрацию APRIL, чем пациенты без гематологических нарушений (n=45): соответственно 3,12 [1,90; 4,17] и 1,71 [0,01; 3,08] нг/мл, $p<0,05$ (рис. 3); в отношении уровня BAFF группы оказались сопоставимы.

Высокая и умеренная активность СКВ соответствовала значению SLEDAI-2K ≥ 8 баллов, значение SLEDAI-2K <8 баллов трактовалось как низкая активность болезни. С нарастанием активности СКВ выявлено повышение концентрации обоих биомаркеров (рис. 4, 5).

На момент включения в исследование 26 (35,6%) пациентов с СКВ не получали ГК или другие иммуносупрессивные препараты и ГИБП, трое из них принимали только гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сут. Это были как впервые заболевшие СКВ пациенты, так и длительно болеющие, но отменившие назначенную ранее терапию. Для исключения влияния терапии на уровень исследуемых лигандов отдельно были проанализированы пациенты, не получающие иммуносупрессивную терапию. Характеристика больных представлена в табл. 3.

Как видно из таблицы, среди пациентов преобладали женщины (85%) с небольшой длительностью болезни и высокой активностью (SLEDAI-2K – 10 [7; 19] баллов). Основными клиническими проявлениями СКВ были гематологические нарушения (69%), поражение почек (58%), суставов (46%) и кожи (46%). Все пациенты имели разнообразные иммунологические нарушения, сопутствующий АФС не был зарегистрирован ни у одного из них.

Пациенты с СКВ, не получавшие иммуносупрессивную терапию, имели повышенную концентрацию APRIL по сравнению с контрольной группой: соответственно 3,06 [2,09; 4,05] и 0,01 [0,01; 4,16] нг/мл ($p<0,05$). Различий по уровню BAFF в исследуемых группах не было: 0,06 [0,01; 0,68] и 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл соответственно ($p>0,05$). Концентрация APRIL выше нормы ($>5,96$ нг/мл) определялась у 3,9%, BAFF ($>0,82$ нг/мл) – у 19,2% больных СКВ.

Обнаружена положительная корреляция между уровнем APRIL и концентрацией креатинина ($r=0,635$; $p<0,001$), мочевины ($r=0,574$; $p<0,01$), мочевой кислоты ($r=0,633$; $p<0,001$), отрицательная – с уровнем лейкоцитов

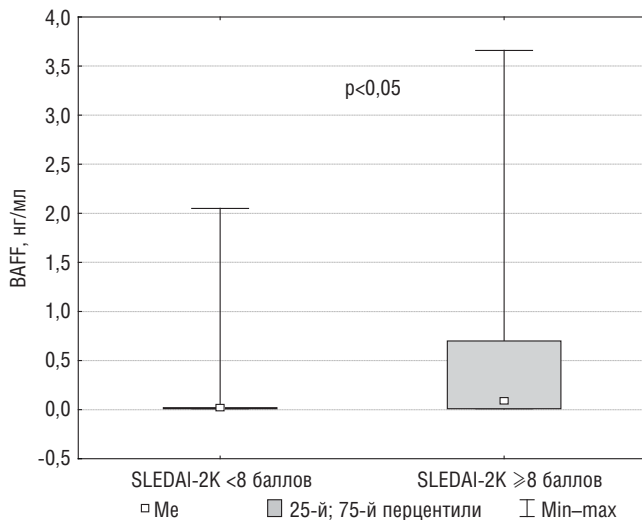


Рис. 4. Концентрация BAFF (нг/мл) у больных СКВ с значением SLEDAI-2K <8 баллов (n=36) и значением SLEDAI-2K ≥8 баллов (n=37). У пациентов с низкой активностью болезни (SLEDAI-2K <8) концентрация BAFF составила 0,02 [0,01; 0,02] нг/мл, с высокой и умеренной (SLEDAI-2K ≥8) – 0,09 [0,01; 0,70] нг/мл (p<0,05)

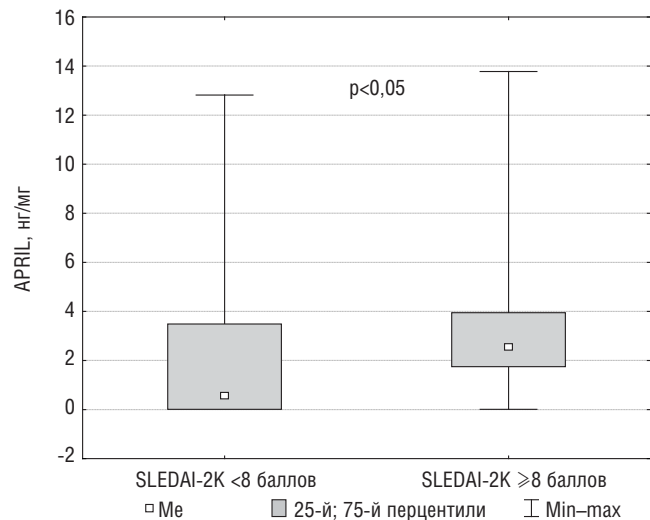


Рис. 5. Концентрация APRIL (нг/мл) у больных СКВ с значением SLEDAI-2K <8 баллов (n=36) и значением SLEDAI-2K ≥8 баллов (n=37). Пациенты с низкой активностью болезни (SLEDAI-2K <8) имели концентрацию APRIL 0,57 [0,01; 3,49] нг/мл, с высокой и умеренной (SLEDAI-2K ≥8) – 3,01 [1,75; 3,95] нг/мл (p<0,05)

($r=-0,437$; $p<0,05$), лимфоцитов ($r=-0,497$; $p<0,05$) и СКФ ($r=-0,663$; $p<0,001$). Концентрация BAFF положительно коррелировала с уровнем гематурии ($r=0,591$; $p<0,01$), значением SLEDAI-2K ($r=0,413$; $p<0,05$) и СОЭ ($r=0,394$; $p<0,05$), отрицательно – с концентрацией гемоглобина ($r=-0,2488$; $p<0,05$) и СКФ ($r=-0,473$; $p<0,05$).

Обсуждение

Принимая во внимание тот факт, что гиперпродукция BAFF может потенцировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток [47], а APRIL в модели *in vitro* оказывает стимулирующее действие на В-лимфоциты [18], мы ожидали получить у пациентов с СКВ повышенный уровень этих биомаркеров. Однако в нашем исследовании различий концентрации как BAFF, так и APRIL в сыворотке крови больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами не обнаружено.

Мы предположили, что отсутствие различий концентрации BAFF и APRIL у больных СКВ и здоровых доноров, возможно, обусловлено адекватно проводимой терапией и умеренной активностью болезни (медиана SLEDAI-2K 8 баллов). Чтобы исключить вероятное влияние иммуносупрессивной терапии на уровень лигандов, была выделена группа больных (n=26), не получавших эти препараты. В данной когорте пациентов определена повышенная концентрация APRIL по сравнению со здоровыми донорами, различий уровня BAFF не обнаружено.

Работ, посвященных изучению воздействия терапии в целом и отдельных групп препаратов на концентрацию BAFF и APRIL, крайне мало. Введение внутривенного иммуноглобулина пациентам с хронической воспалительной демиелинизирующей полинеuropатией снижает продукцию BAFF моноцитами [48], стимулирующее действие в мышиных моделях оказывают эстрогены и интерферон α [49], на фоне терапии ингибиторами ФНО α через 3 мес повышается исходно низкий уро-

вень BAFF у больных АС [39]. Т. Vällerskog и соавт. [23] оценивали влияние PTM на уровни BAFF и APRIL у больных СКВ и РА. В проспективное исследование было включено 10 пациентов с активной и рефрактерной СКВ, которые получили 4 еженедельные инфузии PTM (по 375 мг/м²) на фоне постоянного приема ГК и ЦФ, назначенных ранее. Сывороточные концентрации BAFF и APRIL определяли до начала терапии PTM, после достижения деплеции, затем – репопуляции В-лимфоцитов и через 12 и 24 мес от начала терапии, группу контроля составили 13 здоровых доноров. У пациентов с СКВ базальный уровень APRIL не отличался от такового в контрольной группе, а после деплеции произошло его значимое снижение ($p<0,05$). К моменту репопуля-

Таблица 3 Клиническая характеристика больных СКВ, не получавших на момент исследования иммуносупрессивную терапию (n=26)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	4/22
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [26,0; 33,0]
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,5; 3,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	12 (46,0)
язвы слизистых оболочек	5 (19,0)
артриты	12 (46,0)
серозит	7 (27,0)
нефрит	15 (58,0)
нейропсихические нарушения	3 (11,5)
гематологические нарушения	18 (69,0)
иммунологические нарушения	26 (100)
Активность СКВ, n (%):	
I	2 (7,7)
II	8 (30,8)
III	16 (61,5)
SLEDAI-2K, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [7; 19]
SLICC/DI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]

ции В-клеток, а также через 12 и 24 мес от введения PTM сохранялась пониженная концентрация APRIL. Исходное значение BAFF, несмотря на терапию ГК и ЦФ, было выше у пациентов с СКВ, чем в контроле ($p < 0,001$), затем еще больше увеличилось в период деплеции и, постепенно снижаясь, по мере восстановления В-клеток, достигло базального уровня при их репопуляции, не изменяясь в течение дальнейшего периода наблюдения. Предполагается, что одним из перспективных направлений анти-В-клеточной терапии может стать совместное применение PTM с антагонистами BAFF, что позволит получить стойкую деплецию В-лимфоцитов и блокировать восстановление аутореактивных клонов В-клеток [50–52]. В приведенном исследовании исходно «нормальный» уровень APRIL у пациентов с СКВ, по-видимому, был обусловлен уже проводимой ранее терапией ГК и ЦФ. Введение PTM привело к еще большему и длительному снижению концентрации APRIL. В нашем исследовании только в отсутствие иммуносупрессивной терапии уровень APRIL был выше у больных СКВ, чем в контроле, что подтверждает предположение об ингибирующем действии иммуносупрессивных и биологических препаратов на уровень этого лиганда.

W. Stohl и соавт. [26] у 68 больных СКВ с высокой активностью (SLEDAI 11 [0; 38] баллов) и 20 здоровых доноров на протяжении 369 дней определяли сывороточную концентрацию BlyS, уровень мРНК BlyS в цельной крови и мембранной экспрессии BlyS на мононуклеарных клетках периферической крови. У доноров уровни BlyS, мРНК BlyS и поверхностной экспрессии BlyS оставались нормальными на протяжении всего периода наблюдения. Концентрация BlyS была постоянно или периодически повышена у 50%, а мРНК BlyS — у 61% больных СКВ. Кроме того, большая часть периода наблюдения характеризовалась гиперэкспрессией BlyS на мононуклеарных клетках у больных СКВ. В этой же работе у пациентов с СКВ продемонстрировано значительное снижение концентрации BlyS после назначения короткого курса высоких доз преднизолона (60–120 мг/сут), а при уменьшении дозы преднизолона < 5 мг/сут концентрация BlyS вновь возрастала. Авторы объясняют это явление прямым воздействием ГК на транскрипцию генов BlyS, трансляцию BlyS или снижением повышенной экспрессии генов, индуцированных интерфероном I типа, которые увеличивают продукцию BlyS. Схожие результаты по влиянию ГК и PTM на сывороточную концентрацию BAFF/BlyS продемонстрированы среди пациентов с болезнью Грейвса. G. Vannucchi и соавт. [36] выявили высокий уровень BAFF у 42 пациентов с болезнью Грейвса по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$). На фоне внутривенного введения метилпреднизолона (14 больных) отмечалось значительное снижение концентрации BAFF в сыворотке крови ($p < 0,01$). У 9 пациентов, получавших PTM, уровень лиганда нарастал еще больше к моменту деплеции ($p = 0,02$).

Отсутствие повышенной концентрации BAFF у пациентов с СКВ в нашем исследовании мы первоначально связали с проведением иммуносупрессивной терапии, но у группы больных, не получавших эти препараты, также регистрировался «нормальный» показатель BAFF. Это можно объяснить несколькими причинами: во-первых, тем, что сывороточная концентрация BAFF не точно отражает его полный синтез и концентрацию цитокина

в тканях; во-вторых, различными иммунохимическими свойствами молекулы BAFF; в-третьих, чувствительностью реагентов тест-систем, используемых в исследовании. Как мы уже упоминали ранее, BAFF может находиться как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме, последняя и является активным лигандом для соответствующих рецепторов. Растворимая форма представлена тримером, однако 20 тримеров могут свободно «собираться» в крупную 60-мерную структуру, способную также взаимодействовать с рецепторами. Одновременно с этим существует рекомбинантный BAFF-APRIL гетеротример, менее биологически активный, чем гомотримеры. Разные тест-системы способны определять те или иные изоформы BAFF. Кроме того, мономер BAFF имеет два потенциальных N-гликозилированных участка. Некоторые из иммуноферментных методов определяют только негликозилированные молекулы BAFF, другие — как гликозилированные, так и негликозилированные варианты [53].

Большинство работ, посвященных изучению BAFF и APRIL при СКВ, акцентированы на выявлении корреляции данных маркеров со шкалами активности болезни, специфическими аутоантителами. В нашем исследовании отмечалась положительная корреляция уровня APRIL со значением SLEDAI-2K ($r = 0,323$; $p < 0,01$) и титром АНФ ($r = 0,256$; $p < 0,05$), а также концентрации BAFF у пациентов без иммуносупрессивной терапии со SLEDAI-2K ($r = 0,413$; $p < 0,05$); кроме того, у больных со SLEDAI-2K ≥ 8 баллов отмечены более высокие значения APRIL ($p < 0,05$) и BAFF ($p < 0,05$), чем у пациентов с низкой активностью СКВ (SLEDAI-2K < 8 баллов). Нам показалось интересным проанализировать возможную связь BAFF и APRIL с различными клиническими проявлениями СКВ. Пациенты с ВН имели значимое повышение BAFF ($p < 0,01$) и APRIL ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, не имеющими этого клинического проявления. У пациентов с гематологическими нарушениями выявлена более высокая концентрация APRIL ($p < 0,05$), чем у больных без них.

W. Treamtrakarnon и соавт. [54] выявили прямую корреляцию уровня APRIL в сыворотке крови со степенью тяжести нефрита при СКВ и сделали вывод, что повышение концентрации APRIL может являться предиктором развития ВН, резистентного к терапии. В исследование было включено 52 пациента с активной формой СКВ (SLEDAI=12 баллов) и ВН (III и IV класс). Кроме определения сывороточной концентрации BlyS и APRIL, у 36 пациентов были исследованы уровни мРНК BlyS и APRIL в почечных биоптатах с помощью ПЦР. Сывороточный уровень APRIL положительно коррелировал с протеинурией ($r = 0,44$; $p < 0,01$) и гистологическим индексом активности нефрита ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Больные СКВ, не отвечавшие на иммуносупрессивную терапию (ММФ, ЦФ в сочетании с преднизолоном), имели более высокие уровни мРНК APRIL и BlyS в почечных биоптатах по сравнению с ответившими на лечение. Проведенный ROC-анализ показал, что при СКВ увеличение базальной концентрации APRIL (≥ 4 нг/мл) является предиктором неэффективности иммуносупрессивной терапии с чувствительностью 65% и специфичностью 87,5%. В отношении сывороточного BlyS авторы отметили прямую корреляцию с концентрацией C3-компонента комплемента ($r = 0,46$; $p < 0,01$) и дозировкой иммуносупрессантов

($p<0,01$) и обратную — с количеством лейкоцитов в периферической крови ($r=-0,48$; $p<0,01$). После 6 мес лечения у больных СКВ наблюдалось снижение уровня APRIL ($p<0,001$) и увеличение концентрации BLYS ($p<0,05$). Группа египетских ученых [34] обнаружила схожее с нашими результатами повышение концентрации BAFF у пациентов с ВН ($n=20$), по сравнению с пациентами без него ($n=20$) и с группой контроля ($n=40$; $p<0,05$). В то же время G.S. Cheema и соавт. [55] продемонстрировали обратную корреляцию между уровнем BAFF и степенью протеинурии ($p=0,019$) у 95 больных СКВ. I. Parodis и соавт. [56] продемонстрировали схожие с нашими результатами повышенные уровни BAFF и APRIL у пациентов с ВН и влияние иммуносупрессантов на концентрацию этих биомаркеров. Авторы определяли концентрацию BAFF и APRIL у 64 пациентов с ВН, подтвержденным по биопсии (пролиферативный нефрит выявлен у 52, мембранозный — у 12 пациентов), и у здоровых доноров ($n=64$). По завершении индукционной терапии [сочетание ГК с ЦФ ($n=45$), ММФ ($n=11$), РТМ ($n=7$) или АЗА ($n=1$)] пациентам через 8 мес повторно проводили биопсию почек и определение BAFF и APRIL. По сравнению с контрольной группой сывороточный уровень BAFF был выше у пациентов как до ($p<0,001$), так и после индукционной терапии ($p<0,001$), при этом его концентрация не менялась под действием иммуносупрессивных препаратов. Концентрация APRIL была выше у больных СКВ с ВН до начала индукционной терапии ($p<0,01$), после завершения лечения уровень APRIL снизился, достигнув значения здоровых доноров. Следует отметить, что в группе больных с мембранозным нефритом исходная концентрация как BAFF, так и APRIL не отличалась от таковой в группе контроля, предполагается, что в основе патогенеза пролиферативного и мембранозного нефрита лежат разные иммунологические механизмы. У пациентов с пролиферативным нефритом, не ответивших на индукционную терапию ($n=11$), концентрация APRIL оставалась неизменно высокой как до, так и после лечения. Авторы предполагают, что уровень APRIL может являться маркером, отражающим активность ВН, а по изменению его концентрации можно оценить успех терапии. В то же время исходно низкий уровень BAFF ($<1,5$ нг/мл) является предиктором положительного ответа на лечение среди пациентов с СКВ и поражением почек, особенно с пролиферативным нефритом.

F.B. Vincent и соавт. [57] определяли концентрацию BAFF и APRIL у 98 пациентов с СКВ (у 75 из них — в динамике). У пациентов с поражением почек и центральной нервной системы отмечено значительное повышение уровня BAFF и одновременное снижение APRIL при отсутствии корреляции этих лигандов с индексом активности SLEDAI-2K. Авторы предположили, что повышенная концентрация BAFF и сниженная концентрация APRIL являются предикторами ВН и нейролюпуса. A. George-Chandy и соавт. [58] оценивали уровни BAFF и APRIL в спинномозговой жидкости у пациентов с СКВ и здоровых доноров. У больных СКВ концентрация BAFF превышала в 200 раз ($p<0,05$), APRIL — в 24 раза ($p<0,001$) концентрацию этих лигандов в группе контроля. При этом среди больных СКВ с нейропсихическими проявлениями концентрация APRIL была в 1,5 раза выше ($p<0,01$), чем у пациентов без них. По уровню BAFF различий в этих группах не было. Примечательно, что в исследовании от-

сутствовала корреляция между значениями как BAFF, так и APRIL в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови. Авторы предполагают, что BAFF и APRIL синтезируются в спинномозговой жидкости локально, а не системно, возможно, астроцитами головного мозга в ответ на воспаление, вызванное СКВ. Другими исследователями [59] совсем недавно был описан новый рецептор, экспрессирующийся исключительно на нейронах, с которым с высокой аффинностью взаимодействует BAFF — Nogo 66 ресептор (NgR). В нашей группе больных концентрация обоих маркеров не различалась у пациентов с поражением нервной системы и без него.

В ирландской группе больных СКВ ($n=45$) концентрация BAFF была выше, чем в группе контроля ($n=20$; $p<0,01$) [60]. Уровень BAFF у пациентов с артритами, «бабочкой», поражением почек и иммунологическими нарушениями был достоверно выше, чем при отсутствии этих проявлений. При последующем 5-летнем наблюдении отмечено увеличение значения SLICC/DI у пациентов с повышенной концентрацией BAFF ($p<0,05$). Все пациенты с СКВ были разделены на две группы по значению уровня BAFF: первая ($n=23$; 51%) имела повышенное значение, вторая ($n=22$; 49%) — нормальное. Повышенной считалась концентрация BAFF >680 пг/мл (>95 -го перцентиля концентрации в группе контроля). Пациенты первой группы были моложе ($p<0,01$), с меньшей длительностью ($p<0,05$) и большей активностью болезни по шкале SELENA-SLEDAI ($p<0,001$). Между группами не было различий по факту приема ГК и их средней суточной дозе, но пациенты, принимающие цитотоксические препараты (ЦФ, АЗА, ММФ), имели более высокий уровень BAFF, чем те, кто их не получал, независимо от дозы ГК ($p<0,01$). Авторы рекомендуют начинать анти-BAFF-терапию как можно раньше от момента постановки диагноза для получения лучшего лечебного эффекта и предотвращения развития необратимых изменений у пациентов с СКВ, поскольку чем меньше длительность болезни, тем выше концентрация BAFF.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало отсутствие различий в концентрации BAFF и APRIL у пациентов с СКВ и здоровых доноров. Иммуносупрессивная терапия (ГК, цитотоксические препараты, ГИБП) снижает концентрацию APRIL в сыворотке крови больных СКВ. В то же время повышенные уровни как BAFF, так и APRIL ассоциированы с высокой активностью болезни (SLEDAI-2K ≥ 8 баллов), ВН, APRIL — с гематологическими нарушениями. Выделение определенного клинического фенотипа СКВ, ассоциированного с повышенным содержанием BAFF/APRIL, необходимо для персонализированного применения ингибиторов BAFF и APRIL с целью достижения максимального терапевтического эффекта.

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

- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):340-50. doi: 10.1056/NEJM200108023450506
- Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med*. 1999 Jun 7;189(11):1747-56. doi: 10.1084/jem.189.11.1747
- Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science*. 1999 Jul 9;285(5425):260-3. doi: 10.1126/science.285.5425.260
- Shu HB, Johnson H. B cell maturation protein is a receptor for the tumor necrosis factor family member TALL-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Aug 1;97(16):9156-61. doi: 10.1073/pnas.160213497
- Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, et al. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLYS and APRIL. *Nat Immunol*. 2002 Sep;3(9):822-9. doi: 10.1038/ni829. Epub 2002 Aug 5.
- Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, et al. Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood*. 2001 Jan 1;97(1):198-204. doi: 10.1182/blood.V97.1.198
- Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLYS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2009 May;119(5):1066-73. doi: 10.1172/JCI38010. Epub 2009 May 1.
- Scapini P, Nardelli B, Nadali G, et al. G-CSF-stimulated neutrophils are a prominent source of functional BLYS. *J Exp Med*. 2003 Feb 3;197(3):297-302. doi: 10.1084/jem.20021343
- Ogden CA, Pound JD, Batth BK, et al. Enhanced apoptotic cell clearance capacity and B cell survival factor production by IL-10-activated macrophages: implications for Burkitt's lymphoma. *J Immunol*. 2005 Mar 1;174(5):3015-23. doi: 10.4049/jimmunol.174.5.3015
- Bossen C, Cachero TG, Tardivel A, et al. TACI, unlike BAFF-R, is solely activated by oligomeric BAFF and APRIL to support survival of activated B cells and plasmablasts. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1004-12. doi: 10.1182/blood-2007-09-110874. Epub 2007 Oct 17.
- Miller JP, Stadanlick JE, Cancro M. Space, selection, and surveillance: setting boundaries with BLYS. *J Immunol*. 2006 Jun 1;176(11):6405-10. doi: 10.4049/jimmunol.176.11.6405
- Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*. 1999 Dec 6;190(11):1697-710. doi: 10.1084/jem.190.11.1697
- Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science*. 2001 Sep 14;293(5537):2111-4. doi: 10.1126/science.1061964. Epub 2001 Aug 16.
- Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, et al. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Mar 16;101(11):3903-8. doi: 10.1073/pnas.0307348101. Epub 2004 Feb 26.
- Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet*. 2005 Aug;37(8):829-34. doi: 10.1038/ng1601. Epub 2005 Jul 10.
- Varfolomeev E, Kischkel F, Martin F, et al. APRIL-deficient mice have normal immune system development. *Mol Cell Biol*. 2004 Feb;24(3):997-1006. doi: 10.1128/MCB.24.3.997-1006.2004
- Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol*. 2009 Jul;9(7):491-502. doi: 10.1038/nri2572
- Dillon SR, Gross JA, Ansell SM, Novak AJ. An APRIL to remember: novel TNF ligands as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Mar;5(3):235-46. doi: 10.1038/nrd1982
- Stein JV, Lopez-Fraga M, Elustondo FA, et al. APRIL modulates B and T cell immunity. *J Clin Invest*. 2002;109:1587-98. doi: 10.1172/JCI0215034
- Huard B, Tran NL, Benkhoucha M, et al. Selective APRIL blockade delays systemic lupus erythematosus in mouse. *PLoS One*. 2012;7(2):e31837. doi: 10.1371/journal.pone.0031837. Epub 2012 Feb 15.
- Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545-52 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
- Seyler TM, Park YW, Takemura S, et al. BLYS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2005 Nov;115(11):3083-92. doi: 10.1172/JCI25265. Epub 2005 Oct 20.
- Vallerskog T, Heimburger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R167. doi: 10.1186/ar2076
- Zhang J, Roschke V, Baker KP, et al. A role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2001;166(1):6-10. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.6
- Jonsson MV, Szodoray P, Jellestad S, et al. Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol*. 2005 May;25(3):189-201. doi: 10.1007/s10875-005-4091-5
- Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354
- Koyama T, Tsukamoto H, Miyagi Y, et al. Raised serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1065-7. doi: 10.1136/ard.2004.022491. Epub 2004 Dec 2.
- Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2005 Jun;1050:34-9. doi: 10.1196/annals.1313.004
- Becker-Merok A, Nikolaisen C, Nossent HC. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time. *Lupus*. 2006;15(9):570. doi: 10.1177/0961203306071871
- Elbirt D, Asher I, Mahlab-Guri K, et al. BLYS levels in sera of patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological correlation. *Isr Med Assoc J*. 2014 Aug;16(8):491-6.
- Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, et al. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):192-201. doi: 10.1002/art.21526
- Morel J, Roubille C, Planelles L, et al. Serum levels of tumour necrosis factor family members a proliferation-inducing ligand (APRIL) and B lymphocyte stimulator (BLYS) are inversely correlated in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):997-1002. doi: 10.1136/ard.2008.090928. Epub 2008 Aug 2.
- Hegazy M, Darwish H, Darweesh H, et al. Raised serum level of APRIL in patients with systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity indices. *Clin Immunol*. 2010 Apr;135(1):118-24. doi: 10.1016/j.clim.2009.12.012. Epub 2010 Feb 8.
- Salah Seif Eldin N, Bendary El Sayed S, Reda Nasr RA. Serum BAFF levels in patients with systemic lupus erythematosus, psoriasis, and alopecia areata. *J Microbiol Res Rev*. 2013 March;1(1):1-11.

35. Sunagawa S, Kouki T, Taira S, et al. Serum levels of B-Cell activating Factor of TNF family (BAFF) as a useful indicator for the activity of Graves' disease. *J Endocrinol Metabol*. 2011 June;1(2):73-8. doi: 10.4021/jem16w
36. Vannucchi G, Covelli D, Curro N, et al. Serum BAFF concentrations in patients with Graves' disease and orbitopathy before and after immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):E755-9. doi: 10.1210/jc.2011-2614. Epub 2012 Mar 7.
37. Stohl W, Metyas S, Tan S-M, et al. Inverse association between circulating APRIL levels and serological and clinical disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1096-103. doi: 10.1136/ard.2003.018663
38. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2453-9. doi: 10.1002/art.23678
39. Niederer F, Scherer A, Kyburz D, et al. BAFF levels in patients with ankylosing spondylitis and response to anti-tumor necrosis factor treatment. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):433-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.10.004. Epub 2012 Nov 16.
40. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101
41. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
42. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
43. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. 248 с. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Medicine; 1972. 248 p.]
44. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
45. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
46. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application package STATISTICA applications]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p.]
47. Batten M, Fletcher C, Ng LG, et al. TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma. *J Immunol*. 2004;172(2):812-22. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.812
48. Bick S, Tschernatsch M, Karg A, et al. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – a new mechanism of action? *J Neuroimmunol*. 2013 Mar 15;256(1-2):84-90. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.01.001. Epub 2013 Jan 26.
49. Panchanathan R, Choubey D. Murine BAFF expression is up-regulated by estrogen and interferons: implications for sex bias in the development of autoimmunity. *Mol Immunol*. 2013 Jan;53(1-2):15-23. doi: 10.1016/j.molimm.2012.06.013. Epub 2012 Jul 10
50. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(7):564-76. doi: 10.1038/nrd2085
51. Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(8):433-41. doi: 10.1038/nrrheum.2009.141. Epub 2009 Jul 7. Review.
52. Silverman GJ. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis. Emerging patterns and paradigms. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2356-67. doi: 10.1002/art.22020
53. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jun;10(6):365-73. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33. Epub 2014 Mar 11.
54. Treantrakanpon W, Tantivitayakul P, Benjachat T, et al. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Nov 21;14(6):R252. doi: 10.1186/ar4095
55. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1313-9. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1313::AID-ART223>3.0.CO;2-S
56. Parodis I, Zickert A, Sundelin B, et al. Evaluation of B lymphocyte stimulator and a proliferation inducing ligand as candidate biomarkers in lupus nephritis based on clinical and histopathological outcome following induction therapy. *Lupus Sci Med*. 2015 Jan 22;2(1):e000061. doi: 10.1136/lupus-2014-000061. eCollection 2015
57. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, et al. Association of serum B cell activating factor from the tumour necrosis factor family (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) with central nervous system and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013 Aug;22(9):873-84. doi: 10.1177/0961203313496302. Epub 2013 Jul 11.
58. George-Chandy A, Trysberg E, Eriksson K. Raised intrathecal levels of APRIL and BAFF in patients with systemic lupus erythematosus: relationship to neuropsychiatric symptoms. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R97. doi: 10.1186/ar2484. Epub 2008 Aug 22.
59. Zhang L, Zheng S, Wu H, et al. Identification of BLyS (B lymphocyte stimulator), a non-myelin-associated protein, as a functional ligand for Nogo-66 receptor. *J Neurosci*. 2009 May 13;29(19):6348-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5040-08.2009
60. McCarthy EM, Lee RZ, Ni Gabhann J, et al. Elevated B lymphocyte stimulator levels are associated with increased damage in an Irish systemic lupus erythematosus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1279-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket120. Epub 2013 Mar 11.

Ассоциация экспрессии генов в крови больных ревматоидным артритом с клиническими и лабораторными показателями до и после терапии метотрексатом

Четина Е.В.¹, Демидова Н.В.¹, Каратеев Д.Е.¹, Маркова Г.А.¹, Макаров М.А.¹, Коломацкий В.В.¹, Логунов А.Л.¹, Нарышкин Е.А.¹, Липина М.М.¹, Макаров С.А.¹, Кузин А.Н.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²115516 Москва, Тарный проезд, 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Bureau of Forensic and Medical Examination, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3, Tarnyi Passage, Moscow 115516

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Contact: Elena Chetina
etchetina@mail.ru

Поступила 16.09.14

Определены гены, высокая базальная экспрессия которых указывает на эффективность терапии метотрексатом (МТ) в плане купирования воспаления и деструкции суставов у больных ревматоидным артритом (РА). **Цель** — найти ассоциацию между начальной экспрессией генов *mTOR* (mammalian target of rapamycin), главного регулятора клеточного роста и пролиферации; *ULK1* (маркера аутофагии); *p21* (ингибитора циклин-зависимых киназ); *каспазы 3* (индикатора апоптозной активности); *ММП9* (матриксной металлопротеиназы 9) и *катепсина К*, участвующих в деструкции сустава, а также цитокинов: *ФНОα* (фактора некроза опухоли α), *ТРФβ1* (трансформирующего ростового фактора β1) и *Runx2* (Runt-related transcription factor) — в крови больных РА с активностью заболевания и деструкцией суставов до и после терапии МТ в течение 24 мес.

Материал и методы. Обследовано 40 больных РА (средний возраст — 47,5 года) с длительностью заболевания <2 лет и 26 здоровых доноров (средний возраст — 45,1 года). Все больные получали МТ в течение 2 лет. Клинический ответ оценивали по индексу DAS28, определяли также СОЭ, сывороточный уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ). Деструктивные изменения суставов оценивали с помощью рентгенографии. Кроме того, исследованы образцы крови и хряща коленного сустава 21 больного РА на поздней стадии заболевания (средний возраст — 50,4 года), а также хряща 25 здоровых лиц. Экспрессию генов в клетках периферической крови и хряща определяли посредством обратнo-транскриптазной реакции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Терапия МТ значительно снижала активность заболевания по индексу DAS28, уровню СРБ, скованности, числу болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, однако при этом значительно увеличивалась величина сужения суставной щели (ССЩ) по сравнению с началом терапии. Экспрессия генов *ULK1*, *p21*, *ММП9*, *катепсина К* и *ТРФβ1* была повышена как в начале исследования, так и через 24 мес, тогда как изначально повышенная экспрессия *mTOR*, *ФНОα*, *каспазы 3* и *Runx2* снижалась к концу терапии до уровня здоровых лиц. Начальная экспрессия генов *ТРФβ1*, *Runx2*, *каспазы 3*, *p21* отрицательно коррелировала с уровнем РФ, измеренным как в начале исследования, так и через 24 мес. Отмечена положительная корреляция начальной экспрессии *ULK1* и *ММП9* с уровнем СРБ до терапии, а также начальной экспрессии *ММП9* — с исходным значением DAS28 и ЧПС. Кроме того, начальная экспрессия гена *ФНОα* положительно коррелировала с СССЩ в конце терапии, а генов *p21*, *каспазы 3* и *Runx2* — с изменением DAS28. Кроме того, отмечена отрицательная корреляция начальной экспрессии гена *mTOR* с ЧПС и числом эрозий, *p21* и *ФНОα* — с ЧПС и ЧБС; *ФНОα*, *ТРФβ1*, *Runx2* и *катепсина К* — с продолжительностью скованности в конце терапии. Положительная корреляция обнаружена между экспрессией генов *катепсина К* и *ТРФβ1* в крови и суставном хряще больных РА на поздней стадии заболевания.

Заключение. Экспрессия генов *ММП9* и *ULK1* связана с активностью заболевания. Высокая начальная экспрессия остальных исследованных генов в крови ассоциируется с более эффективным воздействием МТ на скованность (*ФНОα*, *Runx2*, *катепсин К* и *ТРФβ1*), ЧБС и ЧПС (*mTOR*, *p21* и *ФНОα*) и прогрессирование деструкции суставов (*mTOR*) и, возможно, играет протективную роль. Положительная корреляция экспрессии генов *ТРФβ1* и *катепсина К* в крови и суставном хряще может указывать на их корегуляцию в данных тканях при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; экспрессия генов; периферическая кровь; воспаление; поражение суставов; метотрексат.

Для ссылки: Четина ЕВ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ и др. Ассоциация экспрессии генов в крови больных ревматоидным артритом с клиническими и лабораторными показателями до и после терапии метотрексатом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):155–163.

ASSOCIATION OF BLOOD GENE EXPRESSIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS BEFORE AND AFTER METHOTREXATE THERAPY

Chetina E.V.¹, Demidova N.V.¹, Karateev D.E.¹, Markova G.A.¹, Makarov M.A.¹, Kolomatsky V.V.¹, Logunov A.L.¹, Naryshkin E.A.¹, Lipina M.M.¹, Makarov S.A.¹, Kuzin A.N.²

The genes, the high basic expression of which indicates the efficiency of methotrexate (MTX) therapy in relieving joint inflammation and destruction in patients with rheumatoid arthritis (RA), have been defined.

Objective: to find an association between the initial expression of the genes: *mTOR* (mammalian target of rapamycin), a major regulator of cell growth and proliferation; *ULK1* (an autophagy marker 1); *p21* (a cyclin-dependent kinase inhibitor); *kaspase-3* (an apoptosis activity indicator); *MMP-9* (matrix metalloproteinase 9), and *cathepsin K*, which are involved in joint destruction, and the cytokines: *TNF-α* (tumor necrosis factor-α), *TGFβ1* (transforming growth factor β1) and *Runx2* (Runt-related transcription factor 2) in the blood of RA patients with disease activity and joint destruction before and after MTX therapy during 24 months.

Subjects and methods. Forty patients (mean age, 47.5 years) with RA lasting < 2 years) and 26 healthy donors (mean age, 45.1 years) were examined. All the patients took MTX for 2 years. A clinical response was assessed with disease activity score (DAS28); erythrocyte sedimentation rate and the serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCPA), C-reactive protein (CRP), and rheumatoid factor (RF) were also estimated. Joint destructive changes were assessed by radiography. Furthermore, blood and knee articular cartilage samples from 21 patients (mean age, 50.4 years) with late-stage RA and cartilage samples from 25 healthy individuals were investigated. Gene expression in the cells of peripheral blood and cartilage was determined by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction.

Results and discussion. MTX therapy considerably reduced disease activity assessed by DAS28, CRP levels, stiffness, tender and swollen joint counts (TJC and SJC); however, joint space (JS) narrowing (JSN) substantially increased compared with the baseline values. The expression of the *ULK1*, *p21*, *MMP-9*, *cathepsin K* genes, and *TGFβ1* was increased both at the beginning of the investigation and 24 months later whereas the initially higher expression of *mTOR*, *TNF-α*, *caspase 3*, and *Runx2* was decreased by the end of therapy to the level of the healthy individuals. The initial expression of the *TGFβ1*, *Runx2*, *caspase 3*, and *p21* genes correlated negatively with the RF level measured both at the beginning of the investigation and 24 months later. There was a positive correlation of the initial expression of *ULK1* and *MMP-9* with CRP levels prior to therapy and that of the initial expression of *MMP-9* with baseline DAS28 scores and NSJ. Moreover, the initial expression of the *TNF-α* gene positively correlated with JSN at the end of therapy and that of the *p21*, *caspase 3*, and *Runx2* genes with a change in DAS28. There was also a negative correlation of the initial expression of the *mTOR* gene with the SJC and the number of erosions; the *p21* and *TNF-α* genes correlated negatively with SJC and TJC; and the *TNF-α*, *TGFβ1*, *Runx2*, and *cathepsin K* genes also negatively correlated to the duration of stiffness at the end of therapy. A positive correlation was found between the expression of the *cathepsin K* and *TGFβ1* genes in the blood and articular cartilage of patients with late-stage RA.

Conclusion. The expression of the *MMP-9* and *ULK1* genes is associated with disease activity. The high initial blood expression of the other examined genes is associated with the more effective action of MTX on stiffness (*TNF-α*, *Runx2*, *cathepsin K*, and *TGFβ1*), TJC and SJC (*mTOR*, *p21*, and *TNF-α*), and the progression of joint destruction (*mTOR*) and may play a protective role. The positive correlation of the blood and articular cartilage expression of the *TGFβ1* and *cathepsin K* genes may point to their co-regulation in these tissues in RA.

Key words: rheumatoid arthritis; gene expression; peripheral blood; inflammation; joint injury; methotrexate.

For reference: Chetina EV, Demidova NV, Karateev DE, et al. Association of blood gene expressions in rheumatoid arthritis patients with clinical and laboratory parameters before and after methotrexate therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):155-163 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-155-163>

Ревматоидный артрит (РА) — это аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1, 2]. Метотрексат (МТ) является препаратом выбора для лечения РА, несмотря на то что число терапевтических мишеней для лечения заболевания постоянно растет, а в результате этого увеличивается число терапевтических агентов, специфически направленных на эти мишени. Однако в настоящее время невозможно предсказать эффективность МТ для каждого конкретного больного, тогда как у значительного числа пациентов он не дает желаемого эффекта или вызывает неблагоприятные реакции [3, 4]. Поэтому выявление больных РА, чувствительным к МТ, позволило бы значительно улучшить результаты терапии [5]. Прогнозирование ответа на МТ важно как при его назначении в виде монотерапии, так и при его использовании в комбинации с другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами, такими как инфликсимаб, адалимумаб или этанерцепт [6–8].

Поскольку при РА поражаются многие системы органов и компоненты центрального метаболизма клеток больного, терапия должна приводить к восстановлению клеточного гомеостаза. Экспрессия генов является наиболее ранним ответом организма на изменения внешней и внутренней среды клеток, который иногда выявляется задолго до изменений на тканевом уровне [9], и ее можно использовать для оценки состояния больного. Сопоставление экспрессии генов в клетках периферической крови у больных РА и здоровых доноров в ходе терапии может оказаться наиболее простым способом мониторинга развития заболевания и ответа пациента на лекарственные препараты. Поэтому в последние годы интенсивно развиваются проведенные с использованием метода генетических матриц исследования, позволяющие оценить изменения экспрессии большого числа генов конкретного больного [10]. В отношении МТ таких исследований немного. Поскольку МТ является антагонистом фолата, в одномоментном исследо-

вании было проведено сравнение экспрессии генов метаболизма фолата у больных РА (получавших и не получавших МТ) и у здоровых лиц. При этом оказалось, что начальные уровни экспрессии генов метаболизма фолата повышены у больных, которые не получали МТ, а на фоне терапии МТ их экспрессия снижалась и была сопоставима с таковой у здоровых лиц [11]. Однако, несмотря на снижение экспрессии генов метаболизма фолата у больных, получавших МТ, активность заболевания оставалась высокой. Поэтому, хотя при назначении МТ экспрессия генов метаболизма фолата нормализуется, она не является показателем клинического улучшения.

Ранее проведенные нами исследования показали, что уровни экспрессии генов главного регулятора клеточного роста и пролиферации *mTOR* (mammalian target of rapamycin); маркера аутофагии *ULK1*; ингибитора циклин-зависимых киназ *p21*; индикатора апоптозной активности каспазы 3; провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α ($\text{ФНО}\alpha$), а также матриксной металлопротеиназы 9 (*ММП9*) и катепсина К, участвующих в деструкции сустава, в крови больных РА различаются на разных этапах заболевания и могут служить прогностическими маркерами тяжести болезни и разрушения суставного хряща [12–15]. В частности, в ходе терапии улучшение клинических параметров сопровождалось снижением экспрессии перечисленных генов в крови до уровня здоровых лиц. Напротив, рост числа эрозий и величины сужения суставной щели (ССЩ) у серопозитивных больных РА в ходе терапии МТ сопровождался увеличением экспрессии *ММП9* и *катепсина К* в крови [16, 17]. Кроме того, нормализация экспрессии генов, ассоциированных с ростом клеток и апоптозной активностью, также ранее наблюдалась в присутствии МТ в культуре синовиальных фибробластов *in vitro* [18].

Поскольку при РА происходит опосредуемая воспалением потеря костной ткани и снижена активность восстановления кости [19], помимо регистрации изменений экспрессии генов, участвующих в деструкции тканей сустава при РА, важно иметь представление об уровне актив-

ности генов, участвующих в регенерации кости и суставного хряща. Поэтому в данное исследование включены также гены, регулирующие процессы костеобразования, — трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (*ТРФ $\beta 1$*) и *Runx2* (Runt-related transcription factor).

Runx2 является фактором транскрипции остеобластов, а также контролирует экспрессию белков костного матрикса [20], а *ТРФ $\beta 1$* регулирует механические свойства и состав костного матрикса [21]. Кроме того, активация *mTOR* связана с увеличением экспрессии *Runx2* и *ТРФ $\beta 1$* в преостеобластах [22]. Напротив, подавление *mTOR* рапамицином ингибировало пролиферацию остеобластов и подавляло экспрессию *Runx2* и способность к минерализации [23].

Экспрессия *Runx2* в когорте больных РА на разных стадиях заболевания была снижена по сравнению со здоровыми лицами и отрицательно коррелировала с активностью РА [24]. Напротив, экспрессия *ТРФ $\beta 1$* у больных РА повышена [25], а содержание *ТРФ $\beta 1$* в синовии коррелировало с рентгенологическим прогрессированием [26].

Мы предположили, что гены, экспрессия которых будет коррелировать с клиническими и/или лабораторными показателями до и после лечения МТ, могут служить маркерами активности и прогрессирования заболевания.

В настоящей работе изучалась корреляция экспрессии генов *mTOR*, *ULK1*, *p21*, *каспазы 3*, *ФНО α* , *ТРФ $\beta 1$* , *Runx2*, *ММП9* и *катепсина К* с клиническими, иммунологическими, рентгенологическими показателями больных РА до и после терапии МТ, а также корреляция экспрессии этих генов в крови и суставном хряще больных РА на поздней стадии заболевания.

Материал и методы

Пациенты. В исследование включены 40 пациентов с РА с длительностью заболевания ≤ 2 лет. Среди них было 5 мужчин и 35 женщин в возрасте 18 лет и более (средний возраст $47,5 \pm 15,5$ года), не получавших БПВП и системной терапии глюкокортикоидами. Больные проходили лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2007–2008 гг. по программе РАДИКАЛ. Регистрационный номер клинического исследования 0120.0810610. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике, информированное согласие получено от всех исследуемых больных. Диагноз выставлялся согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Критерием исключения пациента являлось наличие

противопоказаний для назначения БПВП в эффективных терапевтических дозах. Всем больным назначался МТ в дозе 10 мг в неделю. После 2 нед дозу увеличивали до 15 мг в неделю и продолжали терапию в течение 2 лет. Одиннадцать из 40 больных РА в дополнение к МТ получали метилпреднизолон в дозе 8 мг/сут. Каждого больного наблюдал один и тот же ревматолог каждые 6 мес после включения в исследование в течение 2 лет.

Кроме того, обследованы образцы крови и суставного хряща 21 больного РА с длительным течением заболевания в возрасте $50,4 \pm 13,2$ года после артропластики, а также хрящи 25 здоровых лиц после аутопсии.

Контрольную группу составили 26 произвольно набранных доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Клинические методы. Определяли число припухших суставов (ЧПС) из 44, число болезненных суставов (ЧБС) из 53, продолжительность утренней скованности (в минутах). Для количественной оценки активности РА использовали индекс DAS28.

Иммунологические методы. Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке проводилось с использованием иммунонефелометрического метода на автоматическом анализаторе BN-100 (Dade Behring, Германия). Определение концентрации антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) проводилось иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield Diagnostic Limited (Великобритания) согласно инструкции фирмы-производителя.

Инструментальные методы. Всем пациентам проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции. Для оценки прогрессирования изменений суставов при РА использовали метод Sharp в модификации van der Heijde. При этом подсчитывали эрозии и ССШ в 16 суставах и костях каждой кисти и в 6 суставах каждой стопы. Индексы числа эрозий и ССШ регистрировали в каждой кисти и каждой стопе, вычисляя среднее значение оценок двух исследователей.

Молекулярно-биологические методы. Общую РНК выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор РИБО-золь-А («ИнтерЛабСервис», Москва). Обратнотранскриптазную реакцию проводили с использованием коммерческого набора Реверта («ИнтерЛабСервис», Москва). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени проводили с использованием прибора модели 7300 Applied Biosystems и наборов для экспрессии генов (Applied Biosystems, США): *mTOR* (Hs0023522_m1), *ULK1* (Hs00177504_m1), *p21* (Hs00355782_m1), *каспазы 3* (Hs00263337_m1), *ФНО α* (Hs00174128_m1), *ММП9* (Hs00234579_m1), *катепсина К* (Hs00166156_m1), *ТРФ $\beta 1$* (Hs99999918_m1) и *Runx2* (Hs00231692_m1), как описано ранее [27]. β -Актин использовали в качестве эндогенного контроля.

Исследование клинических, иммунологических и молекулярно-биологических показателей проводилось перед началом терапии МТ и через 24 мес.

Статистический анализ. Данные количественных экспериментов представлены как медиана [25-й; 75-й перцентили]. Анализ проводили в двух повторностях. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для статистической обработ-

Таблица 1 Характеристика больных ранним РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	До лечения (n=40)	Через 2 года (n=40)	p
РФ, МЕ/л	52 [9,5; 80]	25,1 [9,5; 58,9]	0,150
АЦЦП, ЕД/л	48,8 [0,4; 100]	48,8 [0,4; 100]	0,996
СРБ, мг/мл	14,7 [5,45; 24,7]	5,14 [2,49; 11,3]	0,002
DAS28	5,56 [5,04; 5,96]	3,29 [2,47; 3,82]	<0,001
Δ DAS28		2,45 [0,82; 3,32]	
Скованность	90 [30; 180]	15 [0; 30]	<0,001
ЧПС	8 [5; 11]	1 [0; 3]	<0,001
ЧБС	8 [6; 12]	2 [0; 6]	<0,001
Число эрозий	0 [0; 1]	0 [0; 4,5]	0,07
ССШ	12 [7; 21]	18 [14; 28]	0,004

ки результатов использовали тест Манна–Уитни и Вилкоксона. Значения вероятности ошибки $p \leq 0,05$ считались достоверными. Статистически значимые различия по сравнению с контролем отмечены звездочкой (*), по сравнению с началом исследования – знаком #.

Результаты

Характеристика больных ревматоидным артритом.

Средняя длительность заболевания обследованных первичных больных составляла $7,8 \pm 6,0$ мес. Половина (20 из 40) больных имели длительность заболевания от 1 до 5 мес, 12 – не более 12 мес, остальные – не более 24 мес. Все больные в начале исследования имели II рентгенологическую стадию по Штейнброкеру. Через 2 года трое больных имели III рентгенологическую стадию по Штейнброкеру, у остальных сохранилась II стадия. Четырнадцать из 40 больных (35%) имели низкие уровни АЦЦП, 25 из 40 пациентов были серопозитивными по РФ; 26 из 40 (62,5%) больных имели высокую активность заболевания ($\text{DAS28} > 5,1$) в начале исследования (табл. 1). На фоне терапии происходило значительное уменьшение активности заболевания по индексу DAS28 ($p < 0,001$), длительности утренней скованности ($p < 0,001$), ЧБС ($p < 0,001$) и ЧПС ($p < 0,001$). В конце исследования большинство больных имели умеренную ($3,2 < \text{DAS28} < 5,1$), 4 – высокую активность заболевания, а 12 (30%) – достигли ремиссии ($\text{DAS28} < 2,6$). В начале исследования эрозии были у 12, а через 2 года – у 15 больных. ССЦ значительно увеличилось к концу исследования ($p = 0,004$).

Оценка экспрессии генов в крови первичных больных ревматоидным артритом. В начале исследования у больных РА была значительно повышена экспрессия всех исследуемых генов по сравнению с контролем (рис. 1). Терапия МТ приводила к существенному снижению экспрессии генов *mTOR*, *каспазы 3* и *ФНО α* , при этом она становилась сравнимой с соответствующими показателями здоровых лиц. Вместе с тем экспрессия генов *ULK1*, *p21*, *ММП9*, *катепсина К*, *ТРФ β 1* и *Runx2* оставалась высокой. Более того, экспрессия *ММП9* значительно повышалась по сравнению с началом исследования.

Анализ корреляции экспрессии исследованных генов по отношению друг к другу показал, что корреляция положительна, а коэффициент корреляции варьировал от 0,328 (*mTOR*–*ММП9*) до 0,963 (*p21*–*ТРФ β 1*;

табл. 2). При этом корреляция экспрессии генов *ULK1* и *ММП9* с остальными исследованными генами оказалась средней, поскольку коэффициент корреляции не превышал 0,7, тогда как корреляция остальных генов между собой была высокой.

Анализ корреляции начальной экспрессии генов с клиническими показателями в начале исследования. В начале исследования экспрессия генов *p21*, *каспазы 3*, *ТРФ β 1* и *Runx2* отрицательно коррелировала со значениями РФ

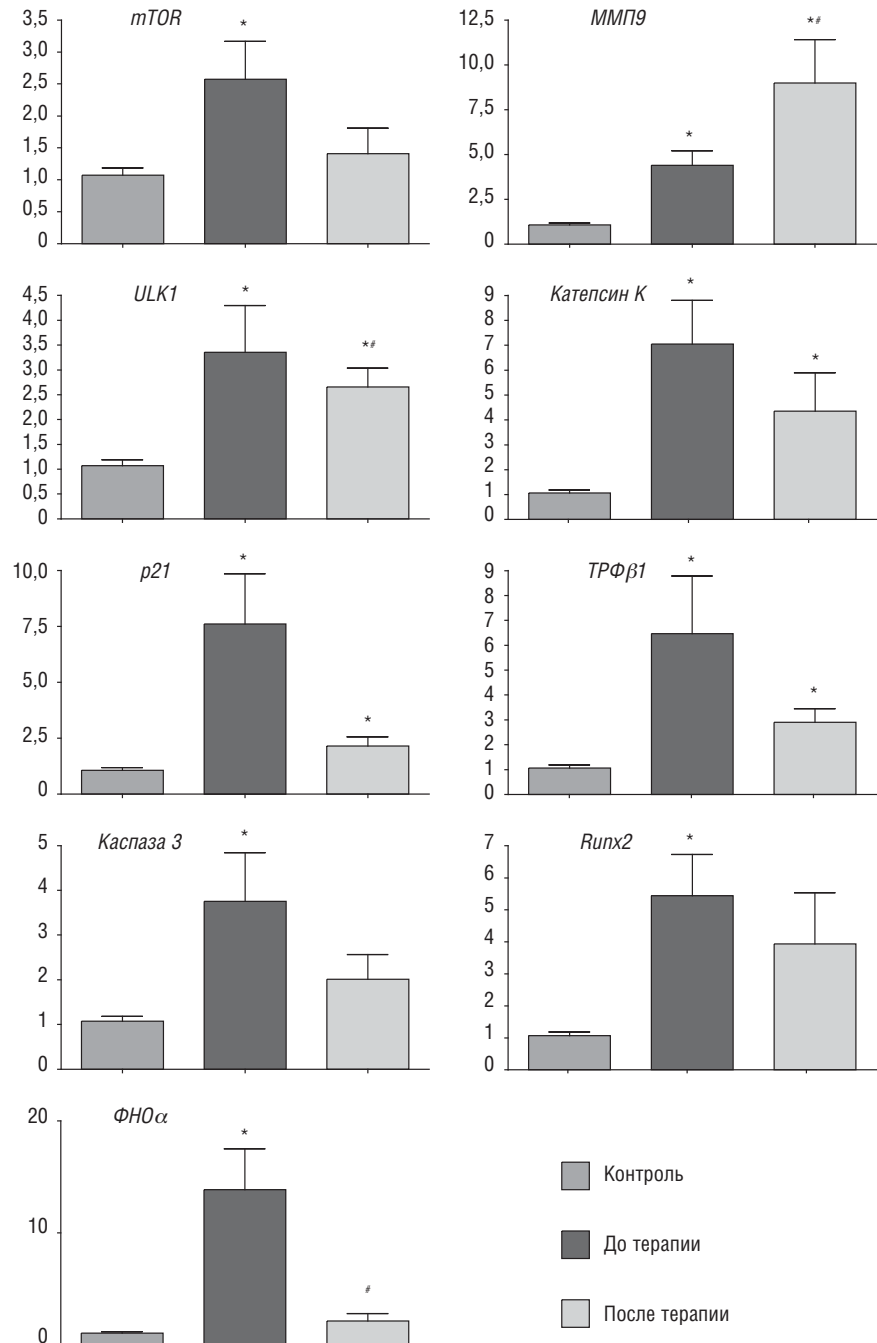


Рис. 1. Относительная экспрессия генов *mTOR*, *ULK1*, *p21*, *каспазы 3*, *катепсина К*, *ММП9*, *ТРФ β 1*, *Runx2* и *ФНО α* в крови больных РА ($n=40$) до и после терапии МТ в течение 24 мес по сравнению со здоровыми лицами ($n=26$; контроль). * – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с уровнем экспрессии гена в контроле; # – статистически значимые различия по сравнению с уровнем экспрессии гена в начале исследования

Таблица 2 Коэффициенты корреляции (по Спирмену) относительной экспрессии исследованных генов до начала терапии МТ

Гены	<i>ULK1</i>	<i>p21</i>	<i>Каспаза 3</i>	<i>ФНОα</i>	<i>ММП9</i>	<i>Катепсин К</i>	<i>ТРФβ1</i>	<i>Runx2</i>
<i>mTOR</i>	0,396 p=0,02	0,817 p=0,0	0,878 p=0,0	0,697 p=0,0	0,328 p=0,05	0,764 p=0,0	0,844 p=0,0	0,874 p=0,0
<i>ULK1</i>		0,608 p=0,0	0,570 p=0,0	0,432 p=0,005	0,623 p=0,0	0,655 p=0,0	0,520 p=0,001	0,471 p=0,04
<i>p21</i>			0,900 p=0,0	0,792 p=0,0	0,487 p=0,002	0,788 p=0,0	0,963 p=0,0	0,919 p=0,0
<i>Каспаза 3</i>				0,661 p=0,0	0,431 p=0,008	0,751 p=0,0	0,908 p=0,0	0,899 p=0,0
<i>ФНОα</i>						0,717 p=0,0	0,755 p=0,0	0,731 p=0,0
<i>ММП9</i>						0,530 p=0,01	0,490 p=0,005	0,472 p=0,007
<i>Катепсин К</i>							0,784 p=0,0	0,774 p=0,0
<i>ТРФβ1</i>								0,925 p=0,0

(табл. 3). Напротив, положительная корреляция экспрессии *ММП9* была обнаружена со значениями СРБ, ЧПС и DAS28. Уровень СРБ также положительно коррелировал с экспрессией гена *ULK1*.

Анализ корреляции начальной экспрессии генов с клиническими показателями в конце исследования. Значения коэффициента корреляции между РФ, измеренным в конце исследования, и начальной экспрессией генов *p21*, *каспазы 3*, *ТРФ β 1* и *Runx2* снова оказались отрицательными (табл. 4). Кроме того, обнаружена отрицательная корреляция начальной экспрессии гена *mTOR* с ЧПС и числом эрозий, *p21* – с ЧПС и ЧБС, *ФНО α* – с ЧПС и ЧБС, измеренными в конце наблюдения. А значения утренней скованности в конце исследования отрицательно коррелировали с начальной экспрессией генов *катепсина К*, *ТРФ β 1* и *Runx2*. Напротив, наблюдалась положительная корреляция экспрессии *ФНО α* с ССШ, а также начальной экспрессии генов *p21*, *каспазы 3*, *Runx2* и динамикой DAS.

Анализ корреляции начальной экспрессии генов в крови и суставном хряще больных ревматоидным артритом на поздней стадии. Анализ корреляции экспрессии генов *mTOR*, *ULK1*, *p21*, *каспазы 3*, *ФНО α* , *катепсина К*, *ММП9*, *ТРФ β 1* и *Runx2* в крови и суставном хряще больных РА на поздней стадии показал наличие положительной корреляции только в случае *ТРФ β 1* и *катепсина К* (рис. 2).

Таблица 3 Корреляция (по Спирмену) начальной экспрессии генов с клиническими и иммунологическими показателями больных РА до терапии

Показатели	Гены					
	<i>ULK1</i>	<i>p21</i>	<i>каспазы 3</i>	<i>ММП9</i>	<i>ТРФβ1</i>	<i>Runx2</i>
РФ		-0,338 p=0,04	-0,428 p=0,006		-0,346 p=0,04	-0,346 p=0,03
СРБ	0,404 p=0,01			0,359 p=0,03		
DAS28				0,387 p=0,01		
ЧПС				0,355 p=0,03		

Обсуждение

Некоторые показатели, отражающие активность заболевания, являются предикторами прогрессирования заболевания, деструкции суставов и функциональной недостаточности. Однако обычно они не позволяют прогнозировать эффективность противоревматических препаратов вследствие высокой гетерогенности больных РА, которая может свидетельствовать о различных механизмах патогенеза как у разных пациентов, так и у одного больного на разных стадиях заболевания. Поэтому необходим надежный и недорогой подход к выбору терапии РА на индивидуальной основе. Для этого может быть использована стратификация больных РА посредством молекулярного фенотипирования на основе анализа экспрессии генов, которые являются функциональными маркерами состояния пациента.

В данном исследовании, несмотря на значительное снижение активности заболевания на фоне лечения МТ, у большинства больных она оставалась умеренной, у четырех – высокой, и только 12 пациентов достигли ремиссии. Улучшение клинических показателей сопровождалось снижением экспрессии генов провоспалительного цитокина *ФНО α* , *каспазы 3*, *Runx2* и *mTOR* до уровня здоровых лиц. Однако экспрессия большинства остальных исследованных генов оставалась значительно выше нормы.

Снижение экспрессии гена *mTOR*, по-видимому, может служить показателем эффективности терапии, поскольку сопровождается уменьшением индуцированной митогенами пролиферации Т- и В-лимфоцитов, выработки ИЛ1 и *ФНО in vitro* и индуцированную тромбоцитарным фактором роста выработку ИЛ1 и *ФНО α* в синовиальных фибробластах больных РА [28, 29]. Кроме того, блокирование *mTOR* приводило к уменьшению припухлости конечностей у грызунов с индуцированным антигенами артритом [30] и снижению активности заболевания у больных РА [31].

Сохранение в конце терапии незначительного повышения уровня экспрессии гена *mTOR* в исследуемой группе может указывать на то, что у некоторых больных РА МТ не позволяет полностью нормализовать его экспрессию. Это может частично обуславливать увеличение сужения суставной щели на фоне терапии МТ, поскольку *mTOR*

Таблица 4 Корреляция (по Спирмену) начальной экспрессии генов с клиническими и иммунологическими показателями больных РА после терапии МТ в течение 24 мес

Показатель	<i>mTOR</i>	<i>p21</i>	<i>каспаза 3</i>	Гены <i>ФНОα</i>	<i>катепсин К</i>	<i>ТРФβ1</i>	<i>Runx2</i>
РФ		-0,364 p=0,03	-0,353 p=0,03			-0,403 p=0,02	-0,411 p=0,02
ЧПС	-0,446 p=0,01	-0,416 p=0,01		-0,434 p=0,01			
ЧБС		-0,382 p=0,03		-0,362 p=0,03			
Скованность				-0,503 p=0,002	-0,503 p=0,004	-0,383 p=0,03	-0,420 p=0,02
Число эрозий	-0,430 p=0,02						
ССЩ				0,404 p=0,02			
ΔDAS28		0,382 p=0,02	0,395 p=0,01				0,372 p=0,03

способен участвовать в разрушении кости. Так, макрофагальный колониестимулирующий фактор (МКСФ) способен поддерживать остеокласты в активном состоянии и подавлять экспрессию проапоптозного белка *Bim* посредством активации *mTOR* в предшественниках остеокластов. Напротив, связывание белка *mTOR* индуцировало апоптоз в тех же клетках [32]. Также важно отметить, что сигнальные пути нескольких остеокластогенных факторов, таких как МКСФ, рецептор лиганда ядерного фактора κВ (RANKL) и *ФНОα*, могут активировать *mTOR* как общую мишень [33]. В то же время ингибирование *mTOR* сиролимусом или рапамицином снижало скорость формирования синовиальных остеокластов, индуцировало их апоптоз и подавляло резорбцию кости в экспериментах *in vitro* [30, 33–35], а на животных моделях снижало инвазивность синовиоцитов и препятствовало формированию костных эрозий и потере хряща [30, 35]. Кроме того, в опытах на животных было показано, что другой ингибитор *mTOR* — эверолимус — способен подавлять активность остеокластов, ингибируя экспрессию катепсина К — протеазы, ответственной за потерю костной ткани [36]. В то же время наши данные расходятся с результатами другого ис-

следования, отмечавшего более низкую активность гена *Runx2* в крови больных РА по сравнению со здоровыми лицами [24]. Эти расхождения могут быть связаны с тем, что авторы вышеуказанной работы исследовали когорту больных РА с разными стадиями заболевания.

Деструкция суставов при РА включает разрушение матрикса гиалинового хряща и кости [37]. В этом процессе участвуют ММП и другие ферменты остеокластов, такие как ММП9 и катепсин К [38–40], экспрессия которых повышена при РА как в сыворотке крови, так и в суставной жидкости [41–45]. Экспрессия ММП9 активируется провоспалительными цитокинами, включая *ФНОα* [46], и способна как снижаться в результате лечения ингибиторами *ФНОα* [47, 48], так и усиливаться [49].

Вероятно, МТ менее эффективно сдерживает деструкцию суставов, поскольку экспрессия гена *катепсина К* у обследованных больных РА оставалась высокой; более того, экспрессия *ММП9* существенно увеличивалась на фоне терапии. При этом ее повышение сопровождалось значительным увеличением СЩ у обследованных больных. Кроме того, наблюдалось снижение экспрессии *Runx2*, фактора, ответственного за формирование костной ткани

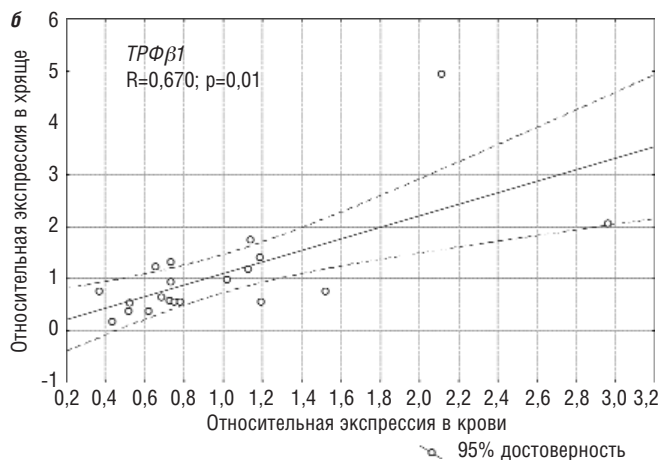
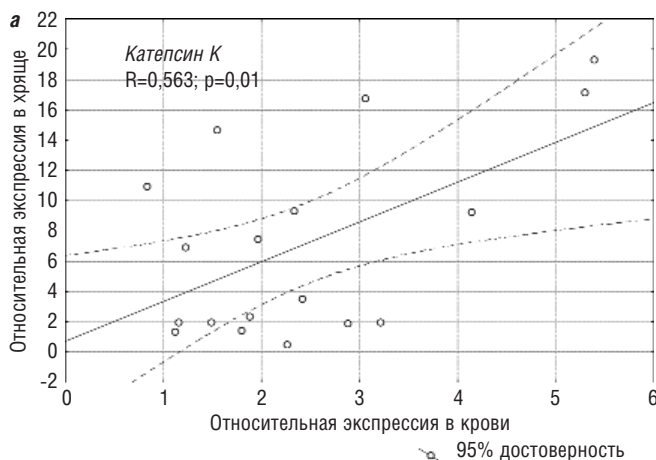


Рис. 2. Анализ линейной регрессии экспрессии генов *катепсина К* (а) и *ТРФβ1* (б) по отношению к актину в периферической крови и суставном хряще больных РА

до уровня, незначительно превышающего норму в конце терапии МТ. Это подтверждает результаты других исследований, свидетельствующие о разобщении процессов резорбции и формирования кости и хряща при РА [19, 24].

Поскольку при РА экспрессия значительного числа генов повышена, анализ ее корреляции с уровнями клинических и лабораторных показателей активности болезни может дать дополнительную информацию о патологических процессах. Так, положительная корреляция начальной экспрессии *ММП9* с *DAS28*, ЧПС и уровнем СРБ до начала терапии МТ указывает на то, что экспрессия этого гена может служить показателем активности заболевания. Это согласуется с результатами других исследований, отмечавших участие *ММП9* в поддержании провоспалительной активности синовиальных фибробластов у больных РА [38] и в опытах на животных [42]. В то же время сопоставление начальной экспрессии генов с клиническими показателями, измеренными в конце терапии, выявило положительную корреляцию только между *ФНОα* и величиной ССЦ. Это позволяет предположить, что разрушение суставного хряща при РА обусловлено активностью этого цитокина.

Наиболее интересна отрицательная корреляция начальной экспрессии исследованных генов с ЧПС (*mTOR*, *p21*, *ФНОα*) и ЧБС (*p21* и *ФНОα*), скованностью (*ФНОα*, *катепсин К*, *TRFβ1* и *Runx2*) и числом эрозий (*mTOR*) в конце терапии МТ, а также положительная корреляция с динамикой *DAS28* (*p21*, *каспаза 3* и *Runx2*). Эти результаты свидетельствуют о том, что наиболее высокую эффективность терапии МТ для больных РА, ранее не получавших БПВП, можно ожидать при высокой исходной экспрессии указанных генов в крови. Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований экспрессии генов в синовиальной ткани больных РА до и после терапии инфликсимабом, которые показали, что высокий уровень экспрессии провоспалительных генов ассоциировался с большей эффективностью терапии [50]. В другом исследовании у ответивших на терапию инфликсимабом была значительно повышена начальная экспрессия гена *ММП3* [51]. Кроме того, отмечалась отрицательная корреляция экспрессии гена *Runx2* в крови больных РА с индексом *DAS28* [24].

Недавние исследования выявили низкую активность апоптоза в лейкоцитах синовиальной жидкости и синовиоцитах при РА [52–54]. Поэтому не удивительно, что более высокая начальная экспрессия *каспазы 3* ассоциируется с более выраженной положительной динамикой

как *DAS28* и улучшением клинических показателей на фоне терапии.

Отрицательная корреляция экспрессии генов с клиническими показателями может свидетельствовать о протективной роли повышения экспрессии исследованных генов в начале заболевания, что подтверждается недавними данными о протективной роли *ФНОα*, вызывающего уменьшение содержания свободных радикалов, опосредованное сигнальным путем JAK/STAT и активацией NF-κB [55–60]. Напротив, отрицательная корреляция экспрессии генов *p21*, *каспазы 3*, *TRFβ1* и *Runx2* с РФ в начале исследования указывает на то, что РФ может участвовать в подавлении экспрессии этих генов и, таким образом, противодействует их протективной функции.

Хотя экспрессия генов была измерена в крови, данные выводы, вероятно, можно экстраполировать на экспрессию по крайней мере некоторых из исследуемых генов в тканях сустава, поскольку мы наблюдали положительную корреляцию экспрессии генов *катепсина К* и *TRFβ1* в крови и суставном хряще больных РА на поздней стадии заболевания.

Таким образом, наши исследования больных РА показали, что начальная экспрессия генов *ММП9* и *ULK1* связана с активностью заболевания. Высокая базальная экспрессия *mTOR*, *p21*, *ФНОα*, *катепсина К*, *TRFβ1* и *Runx2* является предиктором хорошего ответа больных РА на МТ и поэтому может иметь протективное значение, по крайней мере у больных, ранее не получавших БПВП и системной терапии глюкокортикоидами. Кроме того, предлагаемый подход может быть использован для прогнозирования ответа больных РА на другие препараты.

Прозрачность исследования

Работа осуществлена при финансовой поддержке РФФИ (проект №12-04-00038а).

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Благодарности

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов в материалах *European League Against Rheumatism (EULAR), Annual Symposium [Ann Rheum Dis. 2014;73 Suppl 2. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3992]*.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 55–93 [Nasonov EL. The use of rituximab in rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 55–93].
- Harris ED Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:1277–89. doi: 10.1056/NEJM199005033221805
- 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(1):26–37. doi: 10.1002/art.21519
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375–82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4
- De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1293–8. doi: 10.1002/art.23439

6. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):732-9. doi: 10.1136/ard.2006.066761
7. Klareskog L, van der Heijde HD, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410):675-81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15640-7
8. Emery P, Genovese MC, van VR, et al. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1429-41. doi: 10.3899/jrheum.081018
9. Tchetina EV, Squires G, Poole AR. Increased type II collagen degradation and very early focal cartilage degeneration is associated with upregulation of chondrocyte differentiation related genes in early human articular cartilage lesions. *J Rheumatol*. 2005;32(5):876-86.
10. Burska AN, Roget K, Blits M, et al. Gene expression analysis in RA: towards personalized medicine. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(2):93-106. doi: 10.1038/tpj.2013.48
11. Blits M, Jansen G, Assaraf YG, et al. Methotrexate normalizes up-regulated folate pathway genes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2791-802. doi: 10.1002/art.38094
12. Tchetina EV, Demidova NV, Semyonova LA, et al. Differential expression of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the peripheral blood of early-stage rheumatoid arthritis patients as a prognostic marker of the disease activity and knee joint destruction: a two year follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:675.
13. Четина ЕВ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Гетерогенность первичных больных ревматоидным артритом по экспрессии генов в крови: теоретические основы дифференциального подхода к терапии. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):24-30 [Chetina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasovov EL. Heterogeneity of early rheumatoid arthritis patients according to blood gene expression: theoretical bases of a differential therapy approach. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):24-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-57
14. Четина ЕВ, Семенова ЛА, Логунов АЛ и др. Повышенная экспрессия регуляторных генов в крови и суставном хряще больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(4):44-8. [Chetina EV, Semyonova LA, Logunov AL, et al. Enhanced regulatory gene expressions in the blood and articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(4):44-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1111
15. Четина ЕВ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Анализ экспрессии генов в крови как дополнительный инструмент мониторинга терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):654-61 [Chetina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Analysis of gene expression in blood as an additional tool to monitor methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):654-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-654-61
16. Четина ЕВ, Пиванова АВ, Кузикянц КХ и др. Мониторинг терапии ритуксимабом больных ревматоидным артритом посредством анализа экспрессии генов в периферической крови. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):263-9 [Chetina EV, Pivanova AV, Kuzikyants KK, et al. Rituximab therapy monitoring in patients with rheumatoid arthritis through peripheral blood gene expression analysis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):263-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-263-269
17. Tchetina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Rheumatoid factor positivity is associated with increased joint destruction and upregulation of matrix metalloproteinase 9 and cathepsin K gene expression in the peripheral blood in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:Article ID 457876. doi: 10.1155/2013/457876
18. Häupl T, Yahyawi M, Lü bke C, et al. Gene expression profiling of rheumatoid arthritis synovial cells treated with antirheumatic drugs. *J Biomol Screen*. 2007;12(3):328-40. doi: 10.1177/1087057107299261
19. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, et al. Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res*. 2009;24(9):1572-85. doi: 10.1359/jbmr.090320
20. Komori T. Regulation of bone development and maintenance by Runx2. *Front Biosci*. 2008;13:898-903. doi: 10.2741/2730
21. Alliston T. TGF- β regulation of osteoblast differentiation and bone properties. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(4):349-50.
22. Kim J, Jung Y, Sun H, et al. Erythropoietin mediated bone formation is regulated by mTOR signaling. *J Cell Biochem*. 2012;113(1):220-8. doi: 10.1002/jcb.23347
23. Tang CH, Lu DY, Tan TW, et al. Ultrasound induces hypoxia-inducible factor-1 activation and inducible nitric-oxide synthase expression through the integrin/integrin-linked kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway in osteoblasts. *J Biol Chem*. 2007;282(35):25406-15. doi: 10.1074/jbc.M701001200
24. Grcevic D, Jajic Z, Kovacic N, et al. Peripheral blood expression profiles of bone morphogenetic proteins, tumor necrosis factor-superfamily molecules, and transcription factor Runx2 could be used as markers of the form of arthritis, disease activity, and therapeutic responsiveness. *J Rheumatol*. 2010;37(2):246-256. doi: 10.3899/jrheum.090167
25. Pohlers D, Beyer A, Koczan D, et al. Constitutive upregulation of the transforming growth factor-beta pathway in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R59. doi: 10.1186/ar2217
26. Rooney T, Roux-Lombard P, Veale DJ, et al. Synovial tissue and serum biomarkers of disease activity, therapeutic response and radiographic progression: analysis of a proof-of-concept randomised clinical trial of cytokine blockade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):706-14. doi: 10.1136/ard.2009.108324
27. Четина ЕВ, ДиБатиста Д, Пул АР. Роль простагландина Е2 в ингибировании разрушения коллагена суставного хряща больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):18-23 [Chetina EV, DiBattista D, Pool AR. Prostaglandin E2 role in inhibition of joint cartilage collagen destruction in patients with osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):18-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1308
28. Yoshimura N, Ohmoto Y, Yasui H, et al. The direct effect of FK506 and rapamycin on interleukin 1(beta) and immunoglobulin production in vitro. *Transplantation*. 1994;57(12):1815-8. doi: 10.1097/00007890-199457120-00024
29. Foey AD, Feldmann M, Brennan FM. CD40 ligation induces macrophage IL-10 and TNF-alpha production: differential use of the PI3K and p42/44 MAPK-pathways. *Cytokine*. 2001;16(4):131-42. doi: 10.1006/cyto.2001.0954
30. Carlson RP, Hartman DA, Tomchek LA, et al. Rapamycin, a potential disease-modifying antiarthritic drug. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;266(2):1125-38.
31. Bruyn GA, Tate G, Caeiro F, et al. Everolimus in patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a 3-month, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1090-5. doi: 10.1136/ard.2007.078808

32. Sugatani T, Hruska KA. Akt1/Akt2 and mammalian target of rapamycin/Bim play critical roles in osteoclast differentiation and survival, respectively, whereas Akt is dispensable for cell survival in isolated osteoclast precursors. *J Biol Chem.* 2005;280(5):3583-9. doi: 10.1074/jbc.M410480200
33. Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, et al. M-CSF, TNF α and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ.* 2003;10(10):1165-77. doi: 10.1038/sj.cdd.4401285
34. Cejka D, Hayer S, Niederreiter B, et al. Mammalian target of rapamycin signaling is crucial for joint destruction in experimental arthritis and is activated in osteoclasts from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2294-302. doi: 10.1002/art.27504
35. Laragione T, Gulko PS. mTOR regulates the invasive properties of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 2010;16(9-10):352-8. doi: 10.2119/molmed.2010.00049
36. Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone.* 2004;35(5):1144-56. doi: 10.1016/j.bone.2004.07.013
37. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2009-17. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2009::AID-ART349>3.0.CO;2-L
38. Xue M, McKelvey K, Shen K, et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jun 29. pii: keu254. [Epub ahead of print].
39. 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.org/10.1002/jcp.10445
40. Kaneko M, Tomita T, Nakase T, et al. Expression of proteinases and inflammatory cytokines in subchondral bone regions in the destructive joint of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(3):247-55. doi: 10.1093/rheumatology/40.3.247
41. Kim KS, Choi HM, Lee YA, et al. Expression levels and association of gelatinases MMP-2 and MMP-9 and collagenases MMP-1 and MMP-13 with VEGF in synovial fluid of patients with arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31(4):543-7. doi: 10.1007/s00296-010-1592-1
42. Chia WT, Chen YW, Cheng LY, et al. MMP-9 mRNA as a therapeutic marker in acute and chronic stages of arthritis induced by type II collagen antibody. *J Formos Med Assoc.* 2008;107(3):245-52. doi: 10.1016/S0929-6646(08)60143-6
43. Senolt L, Grigorian M, Lukanidin E, et al. S100A4 is expressed at site of invasion in rheumatoid arthritis synovium and modulates production of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1645-8. doi: 10.1136/ard.2005.047704
44. Di Girolamo N, Indoh I, Jackson N, et al. Human mast cell-derived gelatinase B (matrix metalloproteinase-9) is regulated by inflammatory cytokines: role in cell migration. *J Immunol.* 2006;177(4):2638-50. doi: 10.4049/jimmunol.177.4.2638
45. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.* 2006;11:529-43. doi: 10.2741/1817
46. Richardson VJ. Divergent and synergistic regulation of matrix metalloproteinase production by cytokines in combination with C-C chemokines. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(3):715-26.
47. Huang JL, Wu SY, Xie XJ, et al. Inhibiting effects of Leflunomide metabolite on overexpression of CD147, MMP-2 and MMP-9 in PMA differentiated THP-1 cells. *Eur J Pharmacol.* 2011;670(1):304-10. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.045
48. Vandooren B, Kruithof E, Yu DT, et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor α blockade in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2942-53. doi: 10.1002/art.20477
49. Matsushita I, Uzuki M, Matsuno H, et al. Rheumatoid nodulosis during methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2006;16(6):401-3. doi: 10.3109/s10165-006-0522-2
50. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al. Responsiveness to anti-tumour necrosis factor α therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):563-6. doi: 10.1136/ard.2007.081950
51. Lindberg J, af Klint E, Catrina AI, et al. Effect of infliximab on mRNA expression profiles in synovial tissue of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R179. doi: 10.1186/ar2090
52. Catrina AI, Ulfgren AK, Lindblad S, et al. Low levels of apoptosis and high FLIP expression in early rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):934-6. doi: 10.1136/ard.61.10.934
53. Rasa K, Scheel-Toellner D, Lee C-Y, et al. Synovial fluid apoptosis is inhibited in patients with very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R120. doi: 10.1186/ar2009
54. Eguchi K. Apoptosis in autoimmune diseases. *Intern Med.* 2001;40(4):275-84. doi: 10.2169/internalmedicine.40.275
55. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:180-210. doi: 10.1159/000289205
56. Eddy LJ, Goeddel DV, Wong GH. Tumor necrosis factor- α pretreatment is protective in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;184(2):1056-9. doi: 10.1016/0006-291X(92)90698-K
57. Nelson SK, Wong GH, McCord JM. Leukemia inhibitory factor and tumor necrosis factor induce manganese superoxide dismutase and protect rabbit hearts from reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27(1):223-9. doi: 10.1016/S0022-2828(08)80021-1
58. Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, et al. The involvement of cytokines in the second window of ischaemic preconditioning. *Br J Pharmacol.* 2000;131(3):415-22. doi: 10.1038/sj.bjp.0703594
59. Lecour S, James RW. When are pro-inflammatory cytokines safe in heart failure? *Eur Heart J.* 2011;32(6):680-5. doi: 10.1093/eurheartj/ehq484
60. Burchfield JS, Dong JW, Sakata Y, et al. The cytoprotective effects of tumor necrosis factor are conveyed through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 in the heart. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):157-64. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.899732

Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения)

Удачкина Е.В.¹, Новикова Д.С.¹, Попкова Т.В.¹, Кириллова И.Г.¹, Горбунова Ю.Н.¹, Маркелова Е.И.¹, Каратеев Д.Е.¹, Лучихина Е.Л.¹, Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.¹, Демидова Н.В.¹, Канонирова М.А.¹, Лукина Г.В.¹, Волков А.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, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Контакты: Елена Васильевна Удачкина;
helen.udachkina@gmail.com

Contact: Elena Udachkina
helen.udachkina@gmail.com

Поступила 19.02.16

Механизмы снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных ранним ревматоидным артритом (РА) при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» остаются недостаточно изученными.

Цель — оценить динамику липидных параметров крови у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели», при 18-месячном наблюдении.

Материал и методы. В рамках исследования РЕМАРКА обследованы 74 пациента [73% женщин; медиана (Ме) возраста — 56 лет] с ранним РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., с умеренной и высокой активностью (Ме DAS28-СОЭ — 5,4). После 6 мес лечения активность РА достоверно снизилась ($p < 0,05$). С 6-го по 18-й месяц значимого изменения активности РА не зарегистрировано. Через 18 мес ремиссия наблюдалась у 31 (42%) пациента: у 17 (55%) — на фоне монотерапии метотрексатом (МТ), у 14 (45%) — на фоне комбинированной терапии МТ и генно-инженерным биологическим препаратом. Уровень липидов крови определяли при включении в исследование, через 6 и 18 мес. Оценка значений липидных параметров проводилась с учетом суммарного ССР. К категории очень высокого ССР относилось 67,6% пациентов. К 18-му месяцу лечения 34 (46%) пациента находились на терапии статинами (Ме дозы аторвастатина и розувастатина — 10 мг/сут).

Результаты и обсуждение. Исходно только 12% пациентов имели оптимальные значения сразу всех липидных параметров. Концентрация общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов очень высокой плотности (ЛПОНП) отрицательно коррелировала с уровнем С-реактивного белка (СРБ), DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, HAQ ($p < 0,05$). После 6 мес лечения выявлено увеличение ОХС на 7%, ХС ЛПНП — на 12,5%, ХС ЛПВП — на 19,7%, снижение индекса атерогенности на 16% ($p < 0,05$). ΔСРБ отрицательно коррелировала с ΔОХС, ΔХС ЛПНП, ΔХС ЛПВП ($r = -0,3$; $p < 0,05$). На фоне снижения активности РА перестала выявляться корреляция содержания ОХС и ХС ЛПНП с показателями воспаления, начала регистрироваться связь этих липидных параметров с традиционными факторами ССР. За период с 6-го по 18-й месяц лечения значимого изменения липидных параметров не выявлено. Терапия статинами не привела к значимому изменению концентрации липидов.

Выводы. У больных ранним РА уровень липидов отрицательно коррелирует с активностью заболевания.

На фоне противоревматического лечения концентрация липидов сильнее повышается при более интенсивном снижении уровня СРБ. При снижении активности РА уровень липидов больше коррелирует с традиционными факторами ССР, чем с маркерами воспаления.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; исследование РЕМАРКА; липиды; атеросклероз; сердечно-сосудистый риск.

Для ссылки: Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):164-170.

TIME COURSE OF CHANGES IN BLOOD LIPID PARAMETERS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS DURING TREAT-TO-TARGET ANTIRHEUMATIC THERAPY: ACCORDING TO 18-MONTH FOLLOW-UP FINDINGS

Udachkina E.V.¹, Novikova D.S.¹, Popkova T.V.¹, Kirillova I.G.¹, Gorbunova Yu.N.¹, Markelova E.I.¹, Karateev D.E.¹, Luchikhina E.L.¹, Novikov A.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Demidova N.V.¹, Kanonirova M.A.¹, Lukina G.V.¹, Volkov A.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The mechanisms for lowering a cardiovascular risk (CVR) in patients with early rheumatoid arthritis (RA) when implementing the treat-to-target strategy remain inadequately investigated.

Objective: to estimate the time course of changes in blood lipid parameters in patients with early RA during Treat-to-target antirheumatic therapy at an 18-month follow-up.

Subjects and methods. Seventy-four patients (73% women; median age, 56 years) with early RA meeting the respective 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria and moderate or high activity (median DAS28-ESR score of 5.4) were examined within the framework of the

REMARCA trial. After 6-month treatment, RA activity significantly reduced ($p < 0.05$). At months 6 to 18, no significant change in RA activity was recorded. After 18 months, remission was observed in 31 (42%) patients: in 17 (55%) on methotrexate (MTX) monotherapy and in 14 (45%) on combined therapy with MTX and a biological agent. Blood lipid levels were determined at inclusion in the investigation, 6 and 18 months later. The values of lipid parameters were estimated in terms of the total CVR. 67.6% of the patients were classified as at very high CVR. At 18 months of treatment, 34 (46%) patients were treated with statins (median atorvastatin and rosuvastatin doses were 10 mg/day each).

Results and discussion. Only 12% of the patients had optimal baseline values of just all lipid parameters. The concentration of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) correlated negatively with C-reactive protein (CRP) levels, DAS28-ESR, DAS28-CRP, and HAQ ($p < 0.05$). After 6-month treatment, there were increases in TC by 7%, LDL-C by 12.5%, and HDL-C by 19.7%, and a decrease in the atherogenic index by 16% ($p < 0.05$). Δ CRP negatively correlated with Δ TC, Δ LDL-C, and Δ HDL-C ($r = -0.3$; $p < 0.05$). A correlation of TC and LDL-C with inflammation markers broke off in the presence of lower RA activity; the investigators began recording a relationship of these lipid parameters to traditional CVR factors. Between 6th and 18th month of treatment, there was no significant change in lipid parameters. Statin therapy resulted in no considerable change in lipid concentrations.

Conclusion. The level of lipids negatively correlates with disease activity in the patients with early RA. During antirheumatic treatment, the lipid concentrations are more elevated with a more intensive decrease in CRP levels. With lowered RA activity, the level of lipids correlates with traditional CVR factors more strongly than with inflammation markers.

Key words: early rheumatoid arthritis; REMARCA trial; lipids; atherosclerosis; cardiovascular risk.

For reference: Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: According to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):164-170 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-164-170>

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [1, 2], и высокая активность РА ассоциируется с увеличением ССР [3, 4]. Внедрение стратегии раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в рутинную клиническую практику привело к снижению активности и тяжести РА, что позволяет добиться уменьшения общей смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5, 6]. Тем не менее риск ССО у больных РА по-прежнему выше, чем в общей популяции. Более того, отсутствует снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 8]. Однако исследования, которые проводятся по данной проблеме, дают противоречивые результаты [9, 10]. Механизмы снижения ССР при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» на сегодняшний день остаются недостаточно изученными. Так, например, показано, что после начала агрессивного лечения РА с помощью БПВП и ГИБП происходит повышение всех показателей липидного спектра крови [11, 12]. При этом взаимосвязь ССЗ и уровня липидных параметров, наблюдаемая в общей популяции, у больных РА не столь однозначна [10]. В условиях высокой активности воспаления при РА «благоприятный» липидный профиль, который характеризуется низкими значениями уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) общего ХС (ОХС), ассоциирован с высоким риском ССО («липидный парадокс») [4]. Все это затрудняет клиническую оценку липидного статуса у больных РА. Таким образом, влияние агрессивного лечения РА на липидные параметры крови и значение этих изменений требуют дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования — оценить динамику липидных параметров крови у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели», при 18-месячном наблюдении.

Материал и методы

В исследование РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах) за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. включено 74 пациента с ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов /

Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. С его дизайном можно ознакомиться в ранее опубликованных статьях [13, 14]. У всех пациентов при включении, а также после 6 и 18 мес лечения проводилась клиническая оценка ревматологического и кардиологического статуса, выполнялось исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), липидов. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В этой группе было 54 (73%) женщины и 20 (27%) мужчин, медиана (Me) возраста — 56 лет, длительности заболевания — 6 мес, 88% были серопозитивны по РФ, 100% — по АЦЦП. Все больные имели умеренную или высокую активность заболевания (Me DAS28-СОЭ — 5,4; Me DAS28-СРБ — 5,2), не получали ранее БПВП. Активность РА определяли по индексу DAS28: высокая активность — $\text{DAS28} > 5,1$; умеренная — $3,2 \leq \text{DAS28} < 5,1$; низкая — $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$; ремиссия — $\text{DAS28} < 2,6$. Для оценки эффективности противоревматического лечения использовался индекс DAS28-СОЭ. Через 6 мес после начала лечения выявлено достоверное снижение DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, СОЭ, уровня СРБ и РФ ($p < 0,05$). Ремиссии достигли 27 из 74 включенных в исследование пациентов (36,5%). Из 36 пациентов, которым проводилась монотерапия метотрексатом (МТ), ремиссии достигли 18 (50%). На фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП ремиссия отмечалась достоверно реже: у 9 из 38 (23,7%) больных ($p < 0,05$). За период с 6-го по 18-й месяц лечения DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и СОЭ значимо не изменились, однако концентрация СРБ достоверно увеличилась ($p < 0,05$). Несмотря на это уровень СРБ через 18 мес лечения был по-прежнему ниже исходного ($p < 0,05$). К 18-му месяцу лечения ремиссия наблюдалась у 31 (42%) пациента. Она была достигнута у 17 из 35 (48,6%) пациентов, получавших монотерапию МТ, и у 14 из 39 (36%) пациентов на фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП. Эти различия статистически недостоверны.

Всем пациентам проведена оценка традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ (табл. 2). При этом выявля-

на высокая частота артериальной гипертензии (АГ; 62,2%), атеросклероза сонных артерий (АСА; 55,4%) и атеросклероза коронарных артерий (АКА; 46%). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 12 (16,2%) пациентов, и у 2 (2,7%) был инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Большинство включенных в исследование женщин (70%) находились в периоде постменопаузы.

Концентрацию ОХС и триглицеридов (ТГ) в крови определяли колориметрически, ХС ЛПНП – гомогенным энзиматическим колориметрическим методом, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – количественным фотометрическим методом. Индекс атерогенности (ИА) рассчитан по формуле: $ИА = (ОХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$.

Оценка значений липидных параметров проводилась с учетом суммарного ССР, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (табл. 3) [15].

С этой целью определялся суммарный 10-летний риск смерти от ССЗ. Расчет производился с использованием калькулятора шкалы SCORE (с учетом уровня ХС ЛПВП) на сайте Европейского общества кардиологов (<http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx>). Пациенты с ИБС, АКА, АСА, СД 2-го типа относились к категории очень высокого ССР. Среди включенных в исследование больных РА преобладали пациенты с очень высоким ССР. Это было обусловлено большой частотой АКА и АСА. С целью выявления АКА всем пациентам проведена мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с оценкой кальциноза коронарных артерий по стандартной методике Агатстона [16]. АСА выявляли с помощью дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Атеросклеротическое поражение сосудов регистрировали при обнаружении атеросклеротических бляшек (АСБ). Критерием наличия АСБ в сонных артериях являлось локальное утолщение участка сонной артерии более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка сонной артерии более 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [17].

На протяжении всего исследования у части пациентов по показаниям проводилось лечение сердечно-сосудистыми препаратами по стандартным схемам. Терапия статинами была назначена 25 пациентам, которые относились к категории высокого и очень высокого ССР (21 пациенту – вновь, 4 – продолжили прием статинов, начатый до исследования; табл. 4).

Статистический анализ результатов проводили с помощью SPSS 15. Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. При сравнении между группами частот дискретных параметров пользовались критерием χ^2 и в ряде случаев точным критерием Фишера. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у большинства включенных в исследование пациентов уровень липидных параметров превышал индивидуальные оптимальные значения. Только у 9 (12%) из них все липидные параметры (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) находились в рекомендованном диапазоне (табл. 5).

Таблица 1 Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56 [46; 61]
Женщины, n (%)	54 (73)
Длительность РА, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 8]
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I	13 (17,6)
II	56 (75,7)
III	5 (6,7)
IV	0
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	24,4 [8,4; 48]
СО ₂ , мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [17; 48]
DAS28-СО ₂ , Me [25-й; 75-й перцентили]	5,4 [4,9; 6]
Активность РА по DAS28-СО ₂ , n (%):	
умеренная	29 (39,2)
высокая	45 (60,8)
DAS28-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,6; 5,8]
Активность РА по DAS28-СРБ, n (%):	
умеренная	39 (52,7)
высокая	35 (47,3)
HAQ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,69 [0,75; 2,4]
IgM РФ, n (%)	65 (88)
АЦЦП(+), n (%)	74 (100)

Таблица 2 ТФР ССЗ и кардиологический статус пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	29 (39,2)
ИМТ, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	25,9 [22,8; 30,8]
Менопауза, n (%)	38 (70)
Курение, n (%)	15 (20,3)
Гиподинамия, n (%)	39 (52,7)
САД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	123 [110; 140]
ДАД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	80 [70; 85]
АГ, n (%)	46 (62,2)
СД 2-го типа, n (%)	5 (6,8)
ИБС, n (%)	12 (16,2)
ИМ, n (%)	2 (2,7)
ОНМК/ТИА, n (%)	0
АСА, n (%)	41 (55,4)
АКА, n (%)	34 (46)
Категории ССР, n (%):	
<1	20 (27)
1–5	4 (5,4)
5–10	0
>10	50 (67,6)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 3 Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории ССР

Липидные параметры, ммоль/л	Низкий риск (в популяции)	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХС ЛПНП	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ТГ	≤1,7	<1,7		
ХС ЛПВП		Мужчины >1,0; женщины >1,2		

Таблица 4 Терапия статинами на протяжении исследования (среди пациентов с высоким и очень высоким ССР)

Препарат	Прием статинов	
	с момента включения в исследование	с 6-го по 18-й месяц
Всего, n (%)	25 (50)	34 (68)
Аторвастатин:		
число больных, n (%)	17 (34)	19 (38)
доза, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [10; 20]	10 [10; 20]
Розувастатин:		
число больных, n (%)	7 (14)	14 (28)
доза, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [10; 10]	10 [5; 10]

Через 6 мес после начала лечения отмечалось значимое повышение уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП ($p<0,05$; см. табл. 5). Медианы повышения ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и снижения ИА составили 7; 12,5; 19,7 и 16% соответственно. При этом число пациентов с рекомендованным уровнем ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП значительно не изменилось. Достоверного изменения концентрации ТГ не зарегистрировано. За период с 6-го по 18-й месяц лечения значимого изменения показателей липидного статуса (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ИА), как и числа пациентов с целевым уровнем липидных параметров, не выявлено. После 18 мес лечения отмечались достоверное повышение концентрации ХС ЛПВП и снижение ИА ($p<0,05$), по сравнению с исходным уровнем.

На протяжении всего исследования отмечалось увеличение ИМТ ($p<0,05$).

Исходно показатели липидного спектра крови коррелировали с другими ТФР ССЗ. Так, уровень ТГ был выше у женщин в менопаузе ($p<0,05$), положительно коррелировал с возрастом ($r=+0,3$; $p<0,05$) и ИМТ ($r=+0,5$; $p<0,01$). Более низкий уровень ХС ЛПВП отмечался

у мужчин-курильщиков, больных СД ($p<0,05$). ИА был выше у пациентов с гиподинамией ($p<0,05$) и положительно коррелировал с ИМТ ($r=+0,3$; $p<0,05$). Через 6 мес помимо выявленных исходно зарегистрированы новые связи между уровнем липидов и ТФР. Так, добавилась связь менопаузы с более высоким уровнем ОХС, ХС ЛПНП и ИА ($p<0,01$). Уровень ДАД положительно коррелировал с концентрацией ТГ ($r=+0,2$; $p<0,05$) и ИА ($r=+0,3$; $p<0,05$). ИМТ коррелировал положительно с уровнем ХС ЛПНП ($r=+0,2$; $p<0,05$) и отрицательно с ХС ЛПВП ($r=-0,4$; $p<0,01$). Корреляции между уровнем липидов и ТФР ССЗ, выявленные исходно и через 6 мес, сохранялись и через 18 мес.

Обнаружена связь между показателями липидного спектра крови и активности РА. Исходно выявлена отрицательная корреляция уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и положительная корреляция ИА с DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, уровнем СРБ, НАQ (табл. 6).

После 6 мес лечения ΔСРБ отрицательно коррелировала с ΔОХС, ΔХС ЛПНП, ΔХС ЛПВП ($r=-0,3$; $p<0,05$). Таким образом, более выраженное повышение уровня липи-

Таблица 5 Динамика липидного статуса

Показатель	На момент включения в исследование	Через 6 мес лечения	Через 18 мес лечения
ОХС, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,22 [4,64; 6]	5,6 [4,94; 6,3]*	5,45 [4,82; 6,36]
Целевой уровень ОХС, n (%)	22 (30)	18 (24,3)	16 (21,6)
ТГ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,13 [0,86; 1,62]	1,1 [0,77; 1,5]	1 [0,74; 1,55]
Целевой уровень ТГ, n (%)	58 (78,4)	60 (81)	56 (75,7)
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,41 [2,84; 4,14]	3,7 [3; 4,25]*	3,36 [2,85; 4,14]
Целевой уровень ХС ЛПНП, n (%)	14 (19)	12 (16,2)	15 (20)
ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,32 [1,03; 1,62]	1,65 [1,21; 2]*	1,54 [1,25; 1,9]**
Целевой уровень ХС ЛПВП, n (%)	51 (69)	61 (82,4)	56 (75,7)
ИА, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,94 [2,2; 4,2]	2,5 [1,7; 3,4]*	2,6 [1,8; 3,7]**
Все липидные параметры в диапазоне рекомендованных значений, n (%)	9 (12)	9 (12)	10 (13,5)

Примечание. * – различия между значениями на момент включения в исследование и через 6 мес после начала лечения ($p<0,05$); ** – разница между значениями на момент включения в исследование и после 18 мес лечения ($p<0,05$).

Таблица 6 Исходная корреляция между липидными параметрами и показателями активности РА

Липидный параметр	Коэффициент корреляции (r)			
	DAS28-COЭ	DAS28-СРБ	СРБ, мг/л	HAQ
ОХС, ммоль/л	-0,2*	-0,4**	-0,3**	-0,4*
ХС ЛПНП, ммоль/л	—	-0,4**	-0,3*	—
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,4**	-0,4**	-0,3**	-0,6**
ИА	+0,3*	—	—	+0,6**

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

дов в динамике наблюдалось при более интенсивном снижении концентрации СРБ. Медиана изменения СРБ составила -18,3 мг/л. При снижении СРБ на 1 мг/л медиана изменения ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП составила +0,014; +0,012; +0,008 ммоль/л соответственно. Через 6 и 18 мес после начала лечения выявлена положительная корреляция ТГ с DAS28-COЭ и DAS28-СРБ, СРБ, СОЭ ($p < 0,05$). Через 18 мес уровень СРБ отрицательно коррелировал с ХС ЛПВП ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и положительно — с ИА ($r = +0,3$; $p < 0,01$).

У части пациентов на протяжении исследования проводилась терапия статинами, и 25 больных получали их уже в первые 6 мес наблюдения. Исходный уровень ОХС, ХС ЛПНП и ИА у них был выше, чем у тех, кто в дальнейшем не получал гиполипидемической терапии ($p < 0,05$). Достоверных различий в исходном уровне показателей активности РА (DAS28-COЭ и DAS28-СРБ, СОЭ, СРБ) между этими группами не выявлено. Через 6 мес концентрация ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП у пациентов, принимавших статины ($n = 25$), достоверно не изменилась. В то же время при отсутствии гиполипидемической терапии ($n = 49$) уровень этих липидных параметров достоверно увеличился ($p < 0,05$) и сравнялся со значениями в подгруппе, в которой назначались статины ($p < 0,05$). ИА снизился в обеих подгруппах ($p < 0,05$). С 6-го месяца лечения число пациентов, принимающих статины, увеличилось до 34 человек. Несмотря на это, за период с 6-го по 18-й месяц уровень липидных параметров ни в одной из подгрупп значимо не изменился.

Обсуждение

В ряде работ было показано, что у больных РА с высокой активностью заболевания уровни ОХС и ХС ЛПНП ниже, чем в общей популяции, и отрицательно коррелируют с показателями воспаления [18, 19]. У пациентов, включенных в наше исследование, значения липидных параметров (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) также отрицательно коррелировали с показателями воспаления и функциональным статусом больных и были ниже, чем в общероссийской популяции [20–22]. Однако это не исключает наличия среди больных активным РА проблемы нарушенного липидного обмена. Несмотря на то что мы включали в исследование пациентов с умеренной и высокой активностью РА, только у 12% из них все липидные параметры находились в рекомендованном диапазоне. Большая частота АСА (55,4%) и АКА (46%) среди наших больных привела к тому, что 67,6% из них были отнесены к категории очень высокого ССР, для которой рекомендованы более низкие значения ОХС и ХС ЛПНП. Уровни ОХС и ХС ЛПНП у большей доли пациентов (70 и 81% соответственно) были выше индивидуальных оптималь-

ных значений, но медиана значений этих липидных параметров находилась в пределах популяционной нормы (5,22 и 3,41 ммоль/л соответственно). С другой стороны, доля пациентов с низкой концентрацией ХС ЛПВП в нашем исследовании была не столь велика (31%). Однако известно, что на фоне хронического воспаления происходит изменение структуры ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. При этом ХС ЛПВП приобретает проатерогенные и провоспалительные свойства [23, 24].

Через 6 мес на фоне значимого снижения активности РА нами выявлено достоверное повышение уровня ОХС на 7%, ХС ЛПНП — на 12,5%, ХС ЛПВП — на 19,7% и снижение ИА — на 16%. При этом уровень липидов повышался сильнее при более интенсивном снижении концентрации СРБ. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований TEAR [11] и COBRA [12]. За период с 6-го по 18-й месяц лечения активность РА и уровень липидных параметров крови значимо не изменились. По сравнению с исходными значениями, липидный профиль через 18 мес после начала лечения отличался более высокой концентрацией ХС ЛПВП и более низким ИА.

В динамике на фоне снижения активности РА перестала выявляться корреляция ОХС и ХС ЛПНП с уровнем показателей воспаления, при этом начала регистрироваться связь этих липидных параметров с ТФР ССЗ. Это может объясняться эффектом «нормализации» концентрации ОХС и ХС ЛПНП на фоне снижения воспалительной активности и уменьшения влияния воспаления на уровень этих показателей. В свою очередь, исходная корреляция ХС ЛПВП с показателями воспаления и ТФР сохранялась на протяжении всего исследования. Положительная корреляция ТГ с признаками воспаления, выявленная в динамике на фоне снижения активности РА и повышения ИМТ, требует отдельного изучения. Все это в очередной раз демонстрирует наличие сложной связи между липидными параметрами и воспалением.

Терапия статинами, проводимая у части пациентов на протяжении исследования (медиана дозы аторвастатина и розувастатина 10 мг/сут), не оказала ожидаемого гиполипидемического действия. Возможно, липид-корригирующий эффект статинов проявился в том, что при снижении активности РА через 6 мес не зарегистрировано закономерного повышения уровней ОХС и ХС ЛПНП. Однако, несмотря на отсутствие дальнейшего достоверного изменения активности РА, к 18-му месяцу значимого гиполипидемического эффекта статинов по-прежнему не наблюдалось. Для более точной оценки влияния терапии статинами на липидный спектр крови у больных с активным РА требуется проведение рандомизированного исследования. Возможно, для реализации

гиполипидемического эффекта у данной категории больных требуется применение статинов в более высоких дозах. При этом стоит отметить, что подбор адекватной дозы статинов у пациентов с высокой и умеренной активностью РА затруднен по ряду причин: опасность развития неблагоприятных реакций от применения высоких доз статинов на фоне агрессивного лечения РА, низкая приверженность пациентов гиполипидемической терапии. С другой стороны, в нашем исследовании повышение липидных параметров при снижении активности воспаления в абсолютных величинах было небольшим. Так, снижение уровня СРБ на 1 мг/л сопровождалось увеличением концентрации ОХС на 0,014 ммоль/л, ХС ЛПНП — на 0,012 ммоль/л, ХС ЛПВП — на 0,008 ммоль/л. При этом медиана изменения уровня СРБ составила -18,3 мг/л. Таким образом, при решении вопроса о проведении гиполипидемической терапии эффект «нормализации» уровня липидов, ожидаемый при снижении активности РА, вероятно, не очень актуален. Более остро стоит проблема атеросклеротического поражения сосудов у больных ранним РА. Как обсуждалось выше, в нашем исследовании АСА и АКА выявлялись с большой частотой. Это может быть обусловлено высокой распространенностью ТФР ССЗ у данных пациентов (возраст, менопауза, АГ, гиподинамия, семейный анамнез ранних ССЗ, курение) [14, 25], что согласуется с данными о большой частоте атеросклероза в целом в российской популяции [20]. Кроме того, в литературе обсуждаются аутоиммунное влияние и полиморфизм генов как причины параллельного развития РА и атеросклероза, которые также могут объяснять высокий ССР у больных ранним РА [26]. Выявленное нами атеросклеротическое поражение сосудов большей частью являлось субклиническим. Только у 12 (16,2%) пациентов была диагностирована ИБС, и не было ни одного пациента с ОНМК или ТИА

в анамнезе. Высокая частота субклинического атеросклероза у больных ранним РА свидетельствует о повышенном риске ССО в данной популяции, несмотря на «благоприятный» липидный профиль. Все это указывает на необходимость широкого применения неинвазивных визуализирующих методов обследования сердца и сосудов при стратификации ССР и выборе тактики ведения больных ранним РА.

Заключение

Уровень липидных параметров крови у больных ранним РА отрицательно коррелирует с активностью заболевания. Уменьшение активности воспаления на фоне противоревматической терапии сопровождается повышением уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и снижением ИА. Уровень липидов сильнее повышается при более интенсивном снижении концентрации СРБ. При уменьшении активности РА начинает выявляться корреляция между уровнем ОХС, ХС ЛПНП и ТФР ССЗ. Среди больных ранним РА отмечается очень высокая частота АСА и АКА, в связи с чем для стратификации ССР и выбора тактики ведения больных ранним РА необходимо применять неинвазивные визуализирующие методы обследования сердца и сосудов.

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. Solomon DH, Gudson NJ, Katz JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1608-12. doi: 10.1136/ard.2005.050377
3. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1219-23.
4. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
5. Lu L, Choi HK, Schoenfeld SR, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:137-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3507
6. Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, et al. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 May-Jun;33(3):391-8. Epub 2015 May 1.
7. Van den Hoek J, Roorda LD, Boshuizen HC, et al. Trend in and predictors for cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over a period of 15 years: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:692. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1730
8. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis: are patients diagnosed today also at increased risk? *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:130. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6244
9. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Feb 4. doi: 10.1002/acr.22296
10. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1281-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204933
11. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with treatment with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the TEAR trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1430-8. doi: 10.1002/art.37916
12. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):842-5. doi: 10.1136/ard.62.9.842
13. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. 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
14. Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24-31 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31
 15. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению атеросклероза. Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Раздел 3. Обследование пациентов и оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Москва; 2012 [*Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Natsional'noe obshchestvo po izucheniyu ateroskleroza. Rossiiskoe obshchestvo kardiomaticheskoi reabilitatsii i vtorichnoi profilaktiki. Diagnostika i korrektsiya narushenii lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii (V peresmotr). Razdel 3. Obsledovanie patsientov i otsenka riska razvitiya serdechno-sosudistyykh oslozhnenii*] [Russian Society of Cardiology. National Society for the Study of Atherosclerosis. Russian Society Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention. Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (V revision). Section 3. The examination of patients and evaluation of the risk of cardiovascular complications]. Moscow; 2012].
 16. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *JACC*. 1990;15:827-32. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-T
 17. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6) Прил. 2:46 [National guidelines on cardiovascular prevention. The Committee of Experts RCS. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6) Suppl 2:46 (In Russ.)].
 18. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011 Mar;78(2):179-83. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016
 19. Chung CP, Giles JT, Petri M, et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):535-44. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.004
 20. Бойцов СА, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):82-6 [Boitsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012;11(3):82-6 (In Russ.)].
 21. Воробьева ЕН, Казызаева АС, Шарлаева ЕА и др. Частота дислипидемий у жителей городской популяции. Известия Алтайского государственного университета. 2014;83(3/2):30-4 [Vorob'eva EN, Kazyzaeva AS, Sharlaeva EA, et al. The frequency of dyslipidemia among residents of urban population. *Izvestiya Altaiskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2014;83(3/2):30-4 (In Russ.)].
 22. Никитин ЮП, Макаренкова КВ, Малутина СК и др. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The Hapieve Study. Кардиология. 2015;(5):34-9 [Nikitin YuP, Makarenkova KV, Malutina SK, et al. Blood lipid parameters in the Russian, Polish and Czech populations: The Hapieve Study. *Kardiologiya*. 2015;(5):34-9 (In Russ.)].
 23. Rizzo M, Spinaz GA, Cesur M, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):502-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.015
 24. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(8):1633-8. doi: 10.3899/jrheum.090639
 25. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381-6 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381-6 (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2014-381-386
 26. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, et al. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:147354. doi: 10.1155/2012/147354

Изменения уровней ангиотензина II, альдостерона и фактора роста фибробластов у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей

Комарова Е.Б., Ребров Б.А.

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

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

Контакты: Елена Борисовна Комарова; elbelcom@ua.fm

Contact: Elena Komarova; elbelcom@ua.fm

Поступила 21.10.15

Ангиотензин II, альдостерон и фактор роста фибробластов (ФРФ) стимулируют процессы неоангиогенеза, пролиферацию фибробластов, выработку провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, способствует увеличению массы паннуса и развитию деструкции суставной ткани при ревматоидном артрите (РА).

Цель исследования — установить особенности изменений уровней ангиотензина II, альдостерона и ФРФ в крови больных РА в зависимости от длительности и тяжести течения заболевания.

Материал и методы. Обследовано 194 пациента с диагнозом РА без сопутствующей патологии, средний возраст больных составлял $47,7 \pm 10,2$ года, длительность заболевания — $3,82 \pm 3,43$ года. Степень активности РА по индексу DAS28 рассчитывали с использованием значения С-реактивного белка. Иммуноферментным методом определяли содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), уровни ангиотензина II, альдостерона и ФРФ в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. У всех обследованных больных было установлено увеличение концентрации ангиотензина II и альдостерона в крови в 2 раза, ФРФ — в 2,5 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). У больных с длительностью РА < 2 лет уровень ангиотензина II в крови был на 25% выше, чем у пациентов с длительностью РА > 5 лет, а концентрации альдостерона и ФРФ у пациентов с длительным течением РА были вдвое выше, чем на ранней стадии болезни. У пациентов с высокой активностью РА уровень ангиотензина II в крови был в 1,5 раза выше, чем у больных с низкой и умеренной активностью ($p < 0,05$). У пациентов с высоким уровнем АЦЦП в крови концентрация ангиотензина II была на 20%, альдостерона — на 30% и ФРФ — на 25% выше, чем у больных с низким уровнем АЦЦП. Корреляция DAS28 с уровнем ангиотензина II в крови нарастала с увеличением активности РА. Наличие у больных РА высоких показателей альдостерона и ФРФ ассоциируется с прогрессированием рентгенологических изменений суставов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ангиотензин II; альдостерон; фактор роста фибробластов; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для ссылки: Комарова ЕБ, Ребров БА. Изменения уровней ангиотензина II, альдостерона и фактора роста фибробластов у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):171-174.

CHANGES IN THE LEVELS OF ANGIOTENSIN II, ALDOSTERONE, AND FIBROBLAST GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN RELATION TO CLINICAL FEATURES

Komarova E.B., Rebrov B.A.

Angiotensin II, aldosterone, and fibroblast growth factor (FGF) stimulate neoangiogenesis, fibroblast proliferation, and elaboration of proinflammatory cytokines, which in turn contributes to increased pannus mass and the development of joint tissue destruction in rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to establish the specific features of changes in the blood levels of angiotensin II, aldosterone, and FGF in patients with RA in relation to the duration and severity of the disease.

Subjects and methods. Examinations were made in 194 patients diagnosed with RA without comorbidity; the patients' mean age was 47.7 ± 10.2 years; the disease duration was 3.82 ± 3.43 years. DAS28 scores for RA were calculated based on C-reactive protein levels. An enzyme immunoassay was used to determine the serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCPA), angiotensin II, aldosterone, and FGF.

Results and discussion. All the examinees were ascertained to have increases in the concentration of angiotensin II and aldosterone in blood by twice and in that of FGF by 2.5 times compared to the controls ($p < 0.05$). In patients with a RA duration of < 2 years, the blood level of angiotensin II was 25% higher than in those with a RA duration of > 5 years and the concentrations of aldosterone and FGF in patients with long-term RA were twice as high as in those with early RA. In patients with high RA activity, the blood level of angiotensin II was 1.5-fold higher than in those with low and moderate disease activity ($p < 0.05$). In patients with a high blood ACCPA level, the concentrations of angiotensin II, aldosterone, and FGF were 20, 30, and 25%, respectively, higher than in those with low ACCPA levels. The correlation of DAS28 with blood angiotensin II levels increased with enhanced RA activity. The high aldosterone and FGF values in RA patients are associated with the progression of joint radiographic changes.

Key words: rheumatoid arthritis; angiotensin II; aldosterone; fibroblast growth factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

For reference: Komarova EB, Rebrov BA. Changes in the levels of angiotensin II, aldosterone, and fibroblast growth factor in patients with rheumatoid arthritis in relation to clinical features. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):171-174 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-171-174>

Клинические и экспериментальные исследования патофизиологии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) свидетельствуют о ее важной роли в развитии сосу-

дистого воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и пролиферации фибробластов [1–3]. Установлено, что активация РААС ведет к развитию и хронизации вос-

паления путем активации унифицированных сигнальных путей, увеличения сосудистой проницаемости и лейкоцитарной инфильтрации, стимуляции образования медиаторов воспаления [4, 5]. Главными эффекторными пептидами РААС считаются ангиотензин II (АнII) и альдостерон (АЛД). АнII стимулирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов [6], а также приводит к индукции процессов воспаления [1, 7]. С другой стороны, блокировка эффектов АнII приводит к снижению содержания молекул адгезии, С-реактивного белка (СРБ), NF-κB и провоспалительных цитокинов [8]. АЛД также обладает провоспалительными свойствами, стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов [9], увеличивает адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, что приводит к сосудистому воспалению [10, 11]. Повышение уровня АЛД способствует пролиферации фибробластов, подавляя апоптоз этих клеток в сердечной мышце, сосудах [12], почках [13]. На экспериментальных моделях было показано, что блокировка эффектов АЛД снижала оксидативный стресс, гипертрофическое ремоделирование, экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 и уровень провоспалительных цитокинов [14, 15]. В последние годы доказана связь активации РААС с развитием фиброза миокарда [2, 9], а именно повышенная продукция АнII и АЛД активировать фактор роста фибробластов (ФРФ), который опосредует ремоделирование миокарда и синтез коллагена фибробластами. ФРФ активизирует ангиогенез и пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов при РА, что в свою очередь увеличивает рост паннуса и деструкцию суставной ткани [16].

Приведенные факты указывают на возможное участие РААС и ФРФ в одном из важных этапов патогенеза РА — прогрессивном росте массы паннуса и формировании эрозий хряща — и обуславливает необходимость изучения новых перекрестных звеньев патогенеза РА.

Цель исследования — установить особенности изменений уровней АнII, АЛД и ФРФ в крови у больных РА в зависимости от длительности и тяжести течения заболевания.

Материал и методы

В условиях ревматологического отделения Луганской областной клинической больницы было обследовано 194 пациента с диагнозом РА, верифицированным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., без сопутствующей патологии. В этой группе было 168 (86,6%) женщин и 26 (13,4%) мужчин. Возраст больных варьировал от 22 до 65 лет (в среднем $47,7 \pm 10,2$ года), средняя длительность заболевания составила $3,82 \pm 3,43$ года. Рентгенологическую стадию определяли согласно классификации Штейнброекера: 0 (отсутствие изменений) отмечалась у 31 (15,9%) больного, I — у 71 (36,6%), II — у 38 (19,6%), III — у 33 (17,1%) и IV — у 21 (10,8%). Оценка активности РА

Таблица 1 Уровни АнII, АЛД и ФРФ (пг/мл) в крови больных РА и лиц контрольной группы, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Пациенты с РА (n=194)	Контрольная группа (n=34)	p
АнII	16,39 [12,41; 22,99]	7,44 [6,32; 8,54]	<0,001
АЛД	146,7 [99,56; 215,02]	68,25 [54,4; 100,1]	<0,01
ФРФ	20,43 [14,67; 26,24]	7,8 [5,6; 10,2]	<0,001

проводилась по индексу DAS28-СРБ. 163 (84%) пациента были позитивны, 31 (16%) — негативен по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Контрольную группу составили 34 практически здоровых человека в возрасте от 34 до 56 лет (в среднем $46,8 \pm 7,8$ года).

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение иммуноферментным методом в сыворотке крови концентрации СРБ («Вектор-Бест», Россия), АЦЦП (Orgentec, Германия), АнII, АЛД и ФРФ (BCM Diagnostic, Канада).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью параметрических и непараметрических методов, корреляционного, одно- и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа на персональном компьютере с использованием пакетов лицензионных программ (Microsoft Excel и Statistica, StatSoft, США). Оценивали средние значения медианы (Ме) [25-й; 75-й перцентили], коэффициенты корреляции Спирмена (R), Манна-Уитни (Z), Фишера (F), Краскела-Уоллиса (KW). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Уровень АнII и АЛД в крови больных РА в 2 раза, а уровень ФРФ — в 2,5 раза превышали показатели контрольной группы (табл. 1).

Для установления особенностей изучаемых показателей в зависимости от длительности заболевания все больные РА были разделены на три группы: в первую вошли 65 (33,5%) пациентов с длительностью РА 0–23 мес, во вторую — 64 (33%) больных с длительностью РА 2–5 лет, в третью — 65 (33,5%) с длительностью болезни свыше 5 лет.

Концентрация АнII в крови при длительности заболевания 0–23 мес была выше, чем в двух других группах ($p < 0,05$), а в группе 2–5 лет — выше, чем при длительности РА свыше 5 лет ($p < 0,01$; табл. 2).

В то же время концентрация АЛД и ФРФ в крови при увеличении длительности РА возрастала.

Дисперсионный анализ ANOVA показал, что длительность РА влияет на содержание АнII, АЛД и ФРФ

Таблица 2 Уровни АнII, АЛД и ФРФ (пг/мл) в крови больных в зависимости от длительности РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Длительность РА		
	0–23 мес	2–5 лет	>5 лет
АнII	19,58 [15,35; 25,56]	16,1 [13,69; 19,99]*	14,69 [13,2; 16,96]**
АЛД	78,99 [43,5; 116,73]	158,03 [123,39; 200,96]*	178,2 [131,95; 248,1]*
ФРФ	12,6 [9,6; 15,49]	21,19 [17,72; 24,3]*	24,5 [20,69; 28,96]**

Примечание. * — достоверны различия с группой 0–23 мес по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$; ** — достоверны различия с группой 2–5 лет по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$.

Таблица 3 Содержание АнII, АД и ФРФ (пг/мл) при разной степени активности РА, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Активность РА		
	низкая (n=20)	умеренная (n=89)	высокая (n=85)
АнII	13,2 [11,95; 14,3]	16,15 [12,4; 20,78]	20,29 [15,21; 26,7]*
АД	161,89 [109,2; 194,68]	134,53 [89,1; 193,66]	123,5 [84,62; 210,1]
ФРФ	20,8 [17,8; 24,5]	19,37 [14,1; 26,4]	20,83 [12,3; 27,04]

Примечание. * – достоверны различия с I группой по критерию Манна–Уитни, $p < 0,05$; * – достоверны различия со II группой по критерию Манна–Уитни, $p < 0,05$.

в крови обследованных больных РА (см. табл. 2). Содержание АнII в крови достоверно снижалось с увеличением длительности РА, а концентрация АД и ФРФ в крови, наоборот, достоверно возрастала с увеличением длительности заболевания ($p < 0,001$).

В группе с давностью болезни 0–23 мес длительность РА имела достоверную обратную корреляционную связь умеренной силы с уровнем АнII в крови ($R = -0,31$; $p < 0,01$). При давности болезни 2–5 лет длительность РА имела достоверную обратную связь умеренной силы с уровнем АнII ($R = -0,23$; $p < 0,05$) и прямые корреляции с уровнями АД ($R = 0,199$; $p < 0,05$), ФРФ в крови ($R = 0,30$; $p < 0,01$). У заболевших более 5 лет назад длительность РА имела достоверную обратную корреляцию с уровнем АнII в крови ($R = -0,44$; $p < 0,001$) и сильные прямые корреляции с уровнями АД ($R = 0,59$; $p < 0,001$) и ФРФ в крови ($R = 0,48$; $p < 0,001$).

У больных с длительностью РА до 2 лет уровень АнII в крови был на 25% выше, а уровень АД и ФРФ – почти вдвое ниже, чем у пациентов с длительностью РА более 2 лет.

Для изучения зависимости уровней АнII, АД и ФРФ в крови от активности РА все обследованные пациенты были распределены на три группы: в I вошли 20 (10,3%) пациентов с низкой, во II – 89 (45,9%) больных с умеренной, в III – 85 (43,8%) больных с высокой активностью по DAS28.

Уровень АнII в III группе был выше, чем в I и II ($p = 0,04$). Уровни АД и ФРФ в этих группах существенно не различались (табл. 3).

Дисперсионный анализ ANOVA показал, что только уровень АнII в крови больных РА зависел от степени активности РА ($p < 0,05$).

Индекс DAS28 имел достоверную прямую связь только с уровнем АнII в крови, причем сила ее нарастала по мере увеличения степени активности: для низкой – $R = 0,199$; $p < 0,05$, для умеренной – $R = 0,24$; $p < 0,01$, для высокой – $R = 0,29$; $p < 0,001$.

У пациентов с высокой активностью РА уровень АнII в крови был в 1,5 раза выше, чем у больных с низкой и умеренной активностью.

Таблица 4 Содержание АнII, АД и ФРФ (пг/мл) при разных уровнях АЦЦП в крови, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Уровень АЦЦП	
	≤ 60 Ед/мг	> 60 Ед/мг
АнII	13,9 [10,9; 20,2]	17,9 [13,5; 23,6]*
АД	107,2 [83,04; 166,8]	146,8 [99,1; 212,3]*
ФРФ	15,8 [12,3; 21,4]	21,23 [16,2; 26,4]*

Примечание. * – различия достоверны между группами по критерию Манна–Уитни, $p < 0,05$.

Больные, позитивные по АЦЦП ($n = 152$), были разделены на группы низкопозитивных (≤ 60 Ед/мл; $n = 59$) и высокопозитивных (> 60 Ед/мл; $n = 93$).

Уровни АнII, АД и ФРФ в крови у высокопозитивных по АЦЦП пациентов были достоверно выше, чем у низкопозитивных (табл. 4).

С помощью дисперсионного анализа ANOVA установлено, что уровень АЦЦП в крови влияет на содержание в крови АнII, АД и ФРФ у пациентов с РА ($p < 0,05$), причем в большей степени – на уровень ФРФ ($p < 0,01$).

У низкопозитивных по АЦЦП больных их уровень в крови не коррелировал с концентрацией АнII, АД и ФРФ. У высокопозитивных по АЦЦП пациентов их уровень имел достоверные прямые корреляции слабой силы с содержанием АнII и АД ($R = 0,22$; $p < 0,05$ и $R = 0,2$; $p < 0,05$ соответственно) и прямую связь умеренной силы с концентрацией ФРФ ($R = 0,25$; $p < 0,01$).

Дисперсионный анализ показал определенную взаимосвязь между уровнями АнII, АД, ФРФ и рентгенологической стадией болезни. При этом одновременное увеличение АД и ФРФ более неблагоприятно сказывается на рентгенологических изменениях, чем одновременное увеличение АД и АнII или АнII и ФРФ.

Обсуждение

Согласно полученным нами данным, у больных с ранней стадией (до 2 лет) и высокой активностью РА отмечается высокий уровень АнII в крови, который снижался с увеличением длительности заболевания и повышался с ростом активности. В других исследованиях была показана важная роль АнII в сосудистом воспалении, ангиогенезе и фиброзе при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Высокий уровень АнII обуславливает высокую интенсивность иммунновоспалительных реакций за счет способности активировать NF- κ B, индуцировать выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1β (ИЛ 1β), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, стимулировать выработку СРБ, увеличивать проницаемость сосудов и лейкоцитарную инфильтрацию [4, 6]. Японские исследователи, изучая влияние антиоксидантного реагента на эффекты АнII, выявили, что коэнзим Q10 может предотвращать АнII-индуцированную адгезию к моноцитам, что уменьшало окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию [18]. А.Г. Соловьев и соавт. [8] на модели культуры клеток крови человека *in vitro* установили, что человеческий АнII способен индуцировать синтез ИЛ1, ИЛ8, ФНО α . В нашем исследовании впервые показано, что, возможно, инициация и степень интенсивности иммунновоспалительных процессов и ангиогенеза связаны с экспрессией АнII на ранних этапах развития РА.

Мы наблюдали повышение концентрации АД и ФРФ в крови по мере увеличения длительности заболевания;

при давности РА свыше 5 лет отмечались самые высокие уровни АД и ФРФ. В целом ряде исследований показана важная роль АД в стимуляции воспаления и развитии фиброза при ССЗ, патологии почек и легких. Так, канадские ученые [9] при изучении роли АД в развитии ССЗ выявили несколько сигнальных путей, через которые АД стимулирует выработку коллагена и эластогенез в фибробластах сердца человека. Австралийские ученые [13], изучая профиброзные свойства АД при заболеваниях почек, установили, что АД-индуцированная пролиферация фибробластов зависит от киназной активности рецепторов факторов роста и повышение уровня АД в течение болезни способствует развитию фиброза почек. Японские исследователи [5] на экспериментальной модели у животных установили, что АД способствует прогрессированию мезангиального фиброза и воспаления. V. Seredyuk [11] при исследовании АД и ФРФ у больных хронической обструктивной болезнью легких с формированием хронического легочного сердца установил увеличение их концентрации в 2 раза по сравнению с контролем, а при декомпенсации сердечной недостаточности их уровни увеличивались в 4 раза. В нашем исследовании впервые определены уровни АД и ФРФ у больных с РА, и можно предполагать, что высокие концентрации их в крови отражают интенсивность пролиферативных процессов и степень костно-хрящевой деструкции при этом заболевании.

Данные ряда исследований показывают, что высокий уровень АЦЦП в крови больных РА можно рассматривать как предиктор более тяжелого течения заболевания. Он ассоциируется с высокой активностью РА, ранним развитием деструктивных изменений суставов и повышением частоты висцеральной патологии у данной категории больных [19, 20]. У пациентов с высоким уровнем АЦЦП в крови наблюдалось увеличение концентрации АнП на 20%, АД – на 30% и ФРФ – на 25%, по сравнению с больными, которые имели низкий уровень АЦЦП. Не исключено, что повышение этих показателей также может способствовать более тяжелому течению РА через описанные выше механизмы патогенеза.

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

- Montecucco F, Pende A, Mach F. The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:752406. doi: 10.1155/2009/752406
- Драпкина ОМ. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. Русский медицинский журнал. 2011;19(4):1-6. [Drapkina OM. RAAS and fibrosis. *Gepatocardial connection. Rusckiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2011;19(4):1-6 (In Russ.)].
- Biernacka A, Frangogiannis NG. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging Dis.* 2011 Apr;2(2):158-73.
- Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens.* 2006 Jun;24(6):983-91. doi: 10.1097/01.hjh.0000226182.60321.69
- Terada Y, Kuwana H, Kobayashi T, et al. Aldosterone-stimulated SGK1 activity mediates profibrotic signaling in the mesangium. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Feb;19(2):298-309. doi: 10.1681/ASN.2007050531
- Pattacini L, Casali B, Boiardi L, et al. Angiotensin II protects fibroblast-like synoviocytes from apoptosis via the AT1-NF-kappaB pathway. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Aug;46(8):1252-7. doi: 10.1093/rheumatology/kem092
- Jacobi J, Maas R, Cordasic N, et al. Role of asymmetric dimethylarginine for angiotensin II-induced target organ damage in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Feb;294(2):H1058-66. doi: 10.1152/ajpheart.01103.2007
- Соловьев АГ, Резников ЛЛ, Назаров ПГ, Dinarello CA. Провоспалительные цитокины индуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла. Цитокины и воспаление. 2006;5(3):40-5 [Solov'ev AG, Reznikov LL, Nazarov PG, Dinarello CA. Pro-inflammatory properties cytokin-induced angiotensin II and mechanism anticytokine effects of ACE inhibitor captopril. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2006;5(3):40-5 (In Russ.)].
- Bunda S, Wang Y, Mitts TF, et al. Aldosterone stimulates elastogenesis in cardiac fibroblasts via mineralocorticoid receptor-independent action involving the consecutive activation of Galpha13, c-Src, the insulin-like growth factor-I receptor, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt. *J Biol Chem.* 2009 Jun 12;284(24):16633-47. doi: 10.1074/jbc.M109.008748
- Jeong Y, Chaupin DF, Matsushita K, et al. Aldosterone activates endothelial exocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Mar 10;106(10):3782-7. doi: 10.1073/pnas.0804037106
- Seredyuk V. Role of aldosterone, mitogenic growth factors, apoptosis inducers and pulmonary arterial hypertension in the formation and progression of chronic pulmonary heart disease. *Pharm Innovat J.* 2013;2(5):36-40.
- Fiebeler A, Muller DN, Shagdarsuren E, Luft FC. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007 Mar;16(2):134-42. doi: 10.1097/mnh.0b013e32801245bb
- Huang LL, Nikolic-Paterson DJ, Ma FY, Tesch GH. Aldosterone induces kidney fibroblast proliferation via activation of growth factor receptors and PI3K/MAPK signaling. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;120(4):e115-22. doi: 10.1159/000339500
- Sonder SU, Mikkelsen M, Rienck K, et al. Effects of spironolactone on human blood mononuclear cells: mineralocorticoid receptor independent effects on gene expression and late apoptosis induction. *Br J Pharmacol.* 2006 May;148(1):46-53. doi: 10.1038/sj.bjp.0706700
- Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension.* 2008 Feb;51(2):432-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103267
- Malemud CJ. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2007 Jan;375(1-2):10-9. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.033
- Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
- Tsuneki H, Tokai E, Suzuki T, et al. Protective effects of coenzyme Q10 against angiotensin II-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2013 Feb 15;701(1-3):218-27. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.027
- Яременко ОБ. Клиническая и лабораторная характеристика РА в зависимости от наличия анти-ЦЦП. Украинский ревматологический журнал. 2008;4(34):51-5 [Yaremenko OB. Clinical and laboratory characteristics of RA depending on the availability of anti-CCP. *Ukrainskiy Revmatologicheskii Zhurnal.* 2008;4(34):51-5 (In Russ.)].
- Algergawy SA, Abd El-Sabour M, Osman AS, et al. Early diagnostic and prognostic values of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and cartilage oligomeric matrix protein in rheumatoid arthritis. *Egypt J Immunol.* 2013;20(2):11-20.

Мультицентровое открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование эффективности и безопасности при ревматоидном артрите метотрексата в форме концентрированного раствора для подкожного введения и в форме таблеток в дозе 15 мг/нед

Муравьев Ю.В.¹, Мазуров В.И.², Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; ³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия ¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Muravyev; murawyu@mail.ru

Поступила 14.03.16

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности метотрексата (МТ) в форме концентрированного раствора (50 мг/мл) для подкожного введения и МТ в форме таблеток, покрытых оболочкой, применяемых перорально, в одинаковых дозах, равных 15 мг/нед, при ревматоидном артрите (РА).

Материал и методы. Исследование проводилось в двух центрах: ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой и Санкт-Петербургской медицинской академии последилового образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. В каждом из центров больные рандомизированы на две группы — основную и контрольную. В основной группе больных применялся МТ в форме концентрированного раствора (50 мг/мл) для подкожного введения в дозе 15 мг/нед. Контролем были больные РА, получающие МТ в форме таблеток, покрытых оболочкой, внутрь, один раз в неделю, в той же дозе, что и в основной группе. Основным критерием оценки эффективности терапии является динамика индекса активности заболевания DAS28. Дополнительно для оценки эффективности использовались и другие критерии: оценка активности заболевания врачом, оценка функционального состояния (НАQ); уровень С-реактивного белка. Безопасность применяемых препаратов оценивалась во время каждого визита: учитывались субъективные ощущения больных, данные осмотра и лабораторных исследований.

Результаты и обсуждение. После рандомизации (суммарно в двух центрах), основная группа включала 42 больных, контрольная — 23. На основании 95% доверительного интервала для среднего можно сделать заключение о не меньшей эффективности МТ в форме раствора для подкожного введения (основная группа) в сравнении с таблетированной лекарственной формой МТ (контрольная группа). Было показано, что подкожное применение МТ связано с меньшей частотой коррекции терапии, не отличалось по токсичности и было эффективнее перорального приема МТ. Кроме того, подкожное введение МТ позволяет заметно снизить потребность в назначении генно-инженерных биологических препаратов.

Конечное значение DAS28 в основной группе не превосходит аналогичный показатель в контрольной (t-критерий). Ремиссия наблюдалась только при подкожном введении препарата.

Таким образом, на основании результатов исследования можно сделать вывод, что МТ в форме концентрированного (50 мг/мл) раствора для подкожного введения может быть препаратом выбора для лечения больных активным РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат в форме раствора для подкожного введения.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Мультицентровое открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование эффективности и безопасности при ревматоидном артрите метотрексата в форме концентрированного раствора для подкожного введения и в форме таблеток в дозе 15 мг/нед. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):175-182.

TWELVE-WEEK MULTICENTER OPEN-LABEL RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF METHOTREXATE AS A CONCENTRATED SOLUTION FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION AND AS 15-MG TABLETS PER WEEK FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

Muravyev Yu.V.¹, Mazurov V.I.², Nasonov E.L.^{1,3}

Objective: to evaluate of the efficacy of methotrexate (MTX) as a concentrated solution (50 mg/ml) for subcutaneous administration versus coated tablets at equal oral doses of 15 mg/week for rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The study was conducted at two centers: the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and the Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Federal Agency for Healthcare and Social Development. At each center, the patients were randomized into two groups: a study group and a control group. In the study group, MTX was used as a concentrated solution (50 mg/ml) for subcutaneous administration at a dose of 15 mg/week. The controls were patients with RA who took MTX as coated tablets once weekly at the same dose as used in the study group. A trend in the 28-joint disease activity score (DAS28) was a main criterion for evaluating therapy efficiency. For efficiency evaluation, other criteria were additionally used; these included disease activity assessment by a physician; functional status assessment (Health Assessment Questionnaire); C-reactive protein level. The safety of the used MTX formulations was evaluated during each visit: the patients' subjective sensations and examination and laboratory findings were kept in mind.

Results and discussion. After randomization (totally at the two centers), the study group included 42 patients and the control group comprised 23. Based on 95% confidence interval for the mean, it may be concluded that the efficiency of MTX as a solution for subcutaneous administration (the study group) is no less than that of MTX as tablets

(the control group). Subcutaneous MTX was shown to be associated with the lower rate of therapy correction than oral MTX; and did not differ from it in toxicity. In addition, subcutaneous MTX may noticeably reduce the need for biological agents. The final DAS28 value in the study group does not exceed that in the control group (t-test). Remission was observed only after subcutaneous administration of the drug.

Conclusion. Based on the findings, it can be concluded that MTX as a concentrated (50 mg/ml) solution for subcutaneous administration may be the drug of choice for the treatment of patients with active RA.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate as a solution for subcutaneous administration.

For reference: Muravyev YuV, Mazurov VI, Nasonov EL. Twelve-week multicenter open-label randomized comparative study of the efficacy and safety of methotrexate as a concentrated solution for subcutaneous administration and as 15-mg tablets per week for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):175-182 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-175-182>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Основным препаратом в лечении РА уже более 30 лет считается метотрексат (МТ). Из больных РА, начавших лечение МТ, спустя 5 лет около 50% продолжают применять его, это намного больше, чем в отношении других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [2–4]. Препарат позволяет длительно (до 12 лет) и эффективно контролировать течение РА [5, 6]. За 6–12 мес лечения МТ ремиссии (DAS28 <2,6 или DAS44 <1,6) достигают 13–68% больных с недавно возникшим (ранним) РА, ранее не получавших БПВП [7–14]. В 2013 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) рекомендовала МТ как основной препарат первой линии лечения РА [15]. В настоящее время МТ — основной лекарственный препарат и «золотой стандарт» в лечении РА, а также ключевой препарат комбинированной терапии с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [16, 17], однако исследования по оптимизации его применения продолжаются.

МТ применяется при РА в дозах 7,5–30 мг/нед перорально или парентерально. Парентеральное применение по сравнению с пероральным улучшает как биодоступность препарата, так и его терапевтический эффект [18–20]. После появления предварительно заполненных шприцев, содержащих МТ в концентрации 10 мг/мл и позволяющих больным самостоятельно делать инъекции в домашних условиях (методжект), значение подкожного способа применения МТ значительно возросло. Опубликованы результаты оценки эффективности и безопасности этого препарата в России [21–23]. Согласно ряду сообщений, концентрированный (50 мг/мл) раствор МТ для подкожного введения позволяет значительно уменьшить объем вводимого препарата (особенно при назначении его в высоких дозах), что делает лечение более комфортным [24–27]. Эта лекарственная форма МТ уже зарегистрирована в других странах.

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности МТ в форме концентрированного раствора (50 мг/мл) для подкожного введения и МТ в форме таблеток, покрытых оболочкой, применяемых перорально, в одинаковых дозах, равных 15 мг/нед, при РА.

Материал и методы

Проведено мультицентровое открытое рандомизированное контролируемое 12-недельное сравнительное исследование эффективности и безопасности МТ в форме раствора для подкожного введения и МТ в форме таблеток в параллельных группах у больных с вновь выявленным РА, не получавших ранее лечение МТ, и больных активным РА (индекс активности заболевания — DAS28 >3,2), полу-

чавших ранее МТ перорально в дозе не более 10 мг/нед. Исследование проводилось в двух центрах: ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой и Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Фаза исследования — III.

В каждом из центров больные рандомизированы на две группы — основную и контрольную. В основной группе больных применялся МТ в форме концентрированного раствора (50 мг/мл) для подкожного введения в дозе 15 мг/нед. Контрольную группу составили больные РА, получающие МТ в форме таблеток, покрытых оболочкой, внутрь один раз в неделю в той же дозе, что и в основной группе. Доза 15 мг/нед считается средней дозой МТ, применяемой при РА.

Все больные как основных, так и контрольных групп один раз в неделю получали 5 мг фолиевой кислоты (таблетки) через 24 ч после применения МТ. Схема исследования приведена на рис. 1.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины старше 18 лет, прошедшие обследование в рамках скрининга;
- подписание информированного согласия (в исследование включены только больные, ознакомившиеся с информацией для пациента и подписавшие информированное согласие);
- неучастие в других клинических исследованиях в течение по меньшей мере 30 дней до включения в данное исследование;
- наличие диагноза РА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., в активной форме (DAS28 >3,2) [28]. В исследование включались как вновь выявленные больные, ранее не получавшие лечение, так и больные, получающие терапию МТ, но в дозе не более 10 мг/нед;

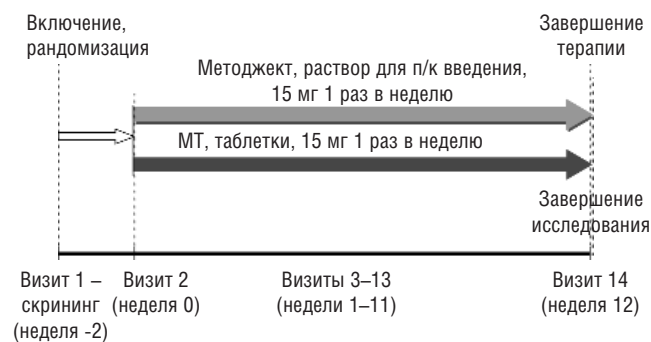


Рис. 1. Схема проведения исследования

- функциональный класс РА не выше III (включительно);
- отсутствие противопоказаний к назначению МТ;
- данные электрокардиографии (ЭКГ) без клинически значимых изменений;
- отсутствие инфекционных и других болезней, сопровождавшихся повышением температуры тела до фебрильных значений, в течение по меньшей мере 14 дней, предшествующих первому назначению исследуемых препаратов;
- у женщин детородного возраста до начала лечения МТ должны быть получены отрицательные тесты на беременность;
- у больных, получавших лечение РА до включения в исследование, дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и системных глюкокортикоидов (ГК; не более 10 мг в пересчете на преднизолон) не должны были изменяться в течение по крайней мере 2 нед до начала терапии в рамках исследования;
- наличие у субъекта исследования действующего полиса обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата.

Критерии исключения:

- участие больных в каких-либо исследованиях в настоящее время или в прошлом, менее чем за 30 дней до даты скрининга;
- беременность или кормление грудью;
- случаи гиперчувствительности к МТ или препаратам фолиевой кислоты в анамнезе;
- нарушения функции костного мозга, нарушение функции печени, почек;
- IV функциональный класс РА;
- Наличие любых других противопоказаний к назначению МТ;
- гиперчувствительность к лекарственным препаратам, астма, крапивница или другие тяжелые аллергические заболевания в анамнезе, а также сенная лихорадка в период наблюдения;
- злокачественные новообразования в анамнезе или на момент скрининга;
- наличие любого (помимо основного) заболевания (острого или хронического) в активной фазе;
- наличие в анамнезе хронических или рецидивирующих метаболических заболеваний, заболеваний почек, печени, легких, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), неврологических заболеваний (в особенности эпилептических припадков), эндокринологических заболеваний, заболеваний иммунной системы, психиатрические, сердечно-сосудистые заболевания, миопатии, тенденции к кровотечениям, гематологические заболевания;
- результаты лабораторных тестов свидетельствуют о наличии сопутствующего заболевания и/или требуют проведения дополнительных обследований;
- положительный результат теста на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ);
- положительный результат теста на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg);
- положительный результат теста на антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV);

- заболевания легких;
- туберкулез;
- активные язвы верхних отделов ЖКТ;
- острые инфекционные заболевания или обострение хронической инфекции;
- вакцинация живыми вакцинами менее чем за 4 нед до начала лечения МТ;
- алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе;
- повышенное употребление алкоголя (регулярно >35 г в пересчете на этанол в день или регулярно >245 г в пересчете на этанол в неделю);
- повышенное употребление ксантин-содержащих напитков (эквивалентное пяти чашкам кофе в день и более).

Досрочное прекращение участия в исследовании и исключение участников из оценки

Досрочное прекращение участия в исследовании может происходить по инициативе участника или исследователя в следующих случаях:

- ошибочное включение в исследование пациента, не отвечающего критериям включения. Если в силу тех или иных причин в исследование был включен пациент, не отвечающий критериям включения, то он должен быть исключен;
- наличие серьезных нежелательных реакций (НР), делающих дальнейшее участие в исследовании невозможным;
- развитие острых инфекционных заболеваний или обострение хронической инфекции, развитие других интеркуррентных заболеваний;
- возникновение ситуаций, требующих отмены препарата в соответствии с положениями инструкции по применению;
- неэффективность проводимой терапии;
- значительные отклонения от протокола исследования;
- несоблюдение участником требований протокола исследования;
- отзыв участником информированного согласия;
- причины административного характера;
- другая причина.

Рандомизация больных, удовлетворяющих критериям включения в исследование и подписавших информированное согласие, проведена во время второго визита, перед началом терапии. Участник исследования собственноручно, случайным методом выбирает из емкости один из конвертов, в которые вложены предварительно подготовленные свернутые листки бумаги, на внутренней стороне которых нанесено условное обозначение: «О» (основная группа) или «К» (контрольная группа). В каждом исследовательском центре подготовлены конверты, содержащие листки с обозначениями «О» и «К», в соотношении 2:1.

Действующим веществом препарата, назначенного больным основных групп, является динатриевая соль МТ, хорошо растворимая в воде, что необходимо для образования водного раствора МТ для инъекций. В 1 мл препарата содержится 54,84 мг МТ динатрия, что эквивалентно 50 мг МТ. Препарат сравнения: МТ для перорального приема (таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг, производитель ОАО «Валента Фармацевтика»).

У больных РА, получавших НПВП и ГК на момент включения в исследование, дозы НПВП и ГК (≤ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон), которые такие больные получали в течение предшествующих 2 нед, не изменялись в течение всего периода исследования; внутрисуставные введения ГК отменены на весь период исследования.

Основным критерием оценки эффективности терапии является динамика индекса активности заболевания DAS28 [29].

Дополнительно для оценки эффективности использовались и другие критерии:

- оценка общего состояния здоровья врачом (ООЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ от 0 до 100 мм);
- оценка функционального состояния (HAQ);
- уровень С-реактивного белка (СРБ).

Безопасность применяемых препаратов оценивали во время каждого визита; учитывали субъективные ощущения больных, данные осмотра и лабораторных исследований.

Статистический анализ. Описательная статистика включает определение среднего, стандартного отклонения; при необходимости, в случае несоответствия распределения нормальному, — медианы, верхнего и нижнего квартилей. Частотные характеристики описываются как процент встречаемости. Динамика значений оцениваемых показателей оценивалась с применением t-теста, ANOVA. Для частотных характеристик использован точный метод Фишера.

Нулевая гипотеза состоит в том, что конечное значение индекса активности DAS28 в основной группе окажется более чем на 0,5 балла выше, чем в контрольной группе (односторонний тест).

При использовании для поиска различий средних значений t-теста мощности исследования при поиске разницы между предполагаемым значением индекса DAS28 4,0 и 4,5 и стандартном отклонении (σ), равном 0,8, при наличии 40 больных в основной группе (в группу сравнения вошли 20 больных) будет равна 73%, что является достаточным в рамках проводимой работы.

Таблица 1 Характеристика больных РА, включенных в исследование

Показатели	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=23)
Пол, женщины/мужчины, n (%)	34 (81)/8 (19)	17 (73,9)/6 (26,1)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	53,8 $\pm$ 12,2	54,59 $\pm$ 10,6
Длительность болезни на момент включения, годы, $M \pm \sigma$	8,2 $\pm$ 9,2	8,55 $\pm$ 7,8
Курение, n (%)	8 (19)	2 (8,7)
Позитивные по ревматоидному фактору, n (%)	38 (90,5)	18 (78,3)
Эрозии суставных поверхностей (по данным рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп), n (%)	29 (69,0)	14 (60,9)
DAS28, $M \pm \sigma$	5,44 $\pm$ 1,08	5,51 $\pm$ 0,94
HAQ, $M \pm \sigma$	1,51 $\pm$ 0,70	1,50 $\pm$ 0,62
Функциональный класс, n (%):		
I	16 (38,1)	8 (34,7)
II	23 (54,8)	11 (47,8)
III	1 (2,4)	2 (8,7)
Получали терапию на момент рандомизации, n (%):		
НПВП	20 (47)	9 (39,1)
ГК	14 (33,3)	9 (39,1)

Анализ результатов исследования. Полученные результаты внесены в базу данных для дальнейшей статистической обработки в программе Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Анализ результатов исследований проведен с использованием стандартных статистических методов анализа данных клинических исследований. В анализ вошли все больные, начавшие терапию препаратом (intention to treat analysis — ИТТ). В случае выбывания больного использованы последние доступные данные в качестве расчетных на момент завершения исследования (last observation carried forward — LOCF). Анализ проведен по объединенным данным двух исследовательских центров. Основной оцениваемый показатель эффективности лечения — индекс активности DAS28.

Таблица 2 Анализ различий между основной и контрольной группами по клинко-лабораторным показателям до назначения лечения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	t-критерий	p
ЧБС28	11,07 $\pm$ 5,97	11,74 $\pm$ 5,56	-0,44	0,66
ЧПС28	5,95 $\pm$ 4,95	7,04 $\pm$ 5,16	-0,84	0,41
Длительность утренней скованности, мин	93,33 $\pm$ 61,14	124,35 $\pm$ 94,48	-1,53	0,13
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	27,42 $\pm$ 18,16	29,30 $\pm$ 18,19	-0,40	0,69
Уровень СРБ, мг/л	24,49 $\pm$ 29,99	23,16 $\pm$ 21,26	0,19	0,85
DAS28	5,44 $\pm$ 1,08	5,51 $\pm$ 0,94	-0,29	0,77
HAQ	1,51 $\pm$ 0,70	1,50 $\pm$ 0,62	0,03	0,97
Гемоглобин, г/л	126,67 $\pm$ 14,46	128,13 $\pm$ 15,30	-0,38	0,70
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	8,54 $\pm$ 10,07	8,13 $\pm$ 1,94	0,19	0,85
Общий белок, г/л	73,26 $\pm$ 4,06	71,71 $\pm$ 5,46	1,24	0,22
Креатинин, мкмоль/л	69,41 $\pm$ 18,80	77,70 $\pm$ 19,49	-1,52	0,13
АСТ, Ед/мл	22,42 $\pm$ 7,43	20,52 $\pm$ 11,89	0,79	0,43
АЛТ, Ед/мл	20,79 $\pm$ 11,05	20,28 $\pm$ 11,38	0,17	0,86

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 3 Значения DAS28 в исследуемых группах после завершения лечения

DAS28	Число больных	Среднее значение (95% ДИ)	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
Основная группа	39	4,12 (3,72–4,52)	1,60	6,69	1,22
Контрольная группа	21	4,38 (3,80–4,96)	2,70	6,66	1,26

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4 Значения DAS28 в исследуемых группах после завершения лечения (анализ ИТТ)

DAS28	Число больных	Среднее значение (95% ДИ)	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
Основная группа	42	4,24 (3,84–4,63)	1,60	6,69	1,25
Контрольная группа	23	4,36 (3,81–4,91)	2,70	6,66	1,23

Таблица 5 Влияние проведенного 12-недельного лечения на динамику активности воспалительного процесса (показатель DAS28)

Показатели эффективности лечения	После 12-недельного лечения (анализ ИТТ)	
	основная группа (n=42)	контрольная группа (n=23)
Ремиссия (DAS28 <2,6), n (%)	5 (11,9)	0
Низкая активность (DAS28 <3,2), n (%)	11 (26,2)	8 (34,8)
Хороший ответ (по DAS28), n (%)	10 (23,8)	7 (30,4)

Результаты

После рандомизации (суммарно в двух центрах) основная группа включала 42 больных, контрольная – 23. Характеристика больных РА, включенных в исследование после рандомизации, представлена в табл. 1.

Специально проведенный анализ (t-тест и тест Манна–Уитни) не обнаружил значимых различий между группами. Анализ клинко-лабораторных различий между основной и контрольной группами представлен в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что по клинко-лабораторным показателям группы также были сопоставимы. В процессе проведения исследования выбыли пять больных (три – в основной и два – в контрольной группе): в связи с отказом от лечения – два, с отсутствием (по техническим причинам) возможности продолжить оценку состояния – два, развитием острого инфаркта миокарда на 8-й неделе –

один больной. Значения DAS28 к окончанию лечения представлены в табл. 3 и 4.

На основании 95% ДИ для среднего можно сделать заключение о не меньшей эффективности МТ в форме раствора для подкожного введения (основная группа) в сравнении с таблетированной лекарственной формой МТ (контрольная группа). Конечное значение DAS28 в основной группе не превосходит аналогичный показатель в контрольной (t-критерий).

Показатели активности РА после проведенного лечения представлены в табл. 5.

В основной группе наблюдалось достижение ремиссии у нескольких больных, в отличие от контрольной группы, однако различие не носило достоверного характера ($p=0,15$; точный тест Фишера).

Динамика индекса DAS28 в исследуемых группах была сопоставима (двусторонний дисперсионный анализ, $p=0,91$; рис. 2).

Влияние 12-недельного лечения на клинко-лабораторные показатели, отражающие активность воспалительного процесса у больных РА, представлено в табл. 6.

Из таблицы видно, что клинические показатели за период лечения достоверно улучшились.

Проведенный анализ различий между основной и контрольной группами по изучаемым клинко-лабораторным показателям после окончания лечения представлен в табл. 7. Различий не установлено.

На рис. 3 показана динамика значений HAQ в группах в процессе лечения (анализ ИТТ). Различий не установлено (двусторонний дисперсионный анализ, $p=0,96$).

Легкие НР, не потребовавшие отмены лечения, наблюдались у двух больных (по одному в каждой группе). Данных о развитии местных реакций после подкожного введения МТ не зарегистрировано.

Обсуждение

МТ является самым применяемым при РА, наиболее эффективным БПВП и основным компонентом комбинированной терапии [30, 31]. Это обусловлено сочета-

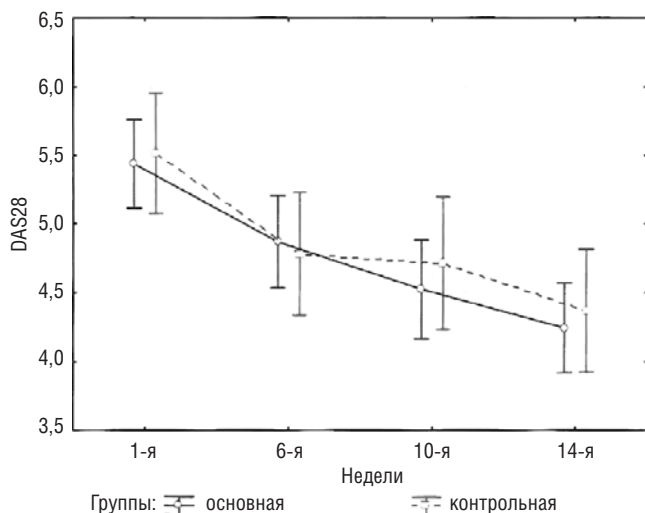


Рис. 2. Динамика индекса DAS28 у больных исследуемых групп (анализ ИТТ)

Таблица 6 Эффективность 12-недельного лечения больных РА сравниваемыми лекарственными формами МТ

Показатель	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения, М±σ	после лечения, М±σ	t-критерий	p	до лечения, М±σ	после лечения, М±σ	t-критерий	p
ЧБС	11,07±5,97	7,33±5,21	3,04	0,0003	11,37±5,52	8,8±4,54	1,95	0,057
ЧПС	5,95±4,93	1,92±2,69	4,62	0,00001	7,04±5,16	2,73±2,71	3,53	0,0009
ООЗВ, мм ВАШ	51,16±18,06	33,69±17,35	4,77	0,000008	56,43±15,25	39,47±20,30	3,20	0,0025
Уровень СРБ, мг/л	24,49±29,99	19,16±28,37	0,79	0,42	23,16±21,26	24,64±30,59	-0,18	0,85
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	27,41±18,16	23,30±14,05	1,13	0,26	29,30±18,19	24,77±20,24	0,79	0,43

Таблица 7 Различия между конечными результатами лечения основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, М±σ	Контрольная группа, М±σ	t-критерий	p
ЧБС28	7,33±5,21	8,82±4,54	-1,15	0,25
ЧПС28	1,92±2,69	2,73±2,71	-1,15	0,25
Длительность утренней скованности, мин	48,12±41,19	55,55±40,72	-0,56	0,57
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	23,30±14,05	24,77±20,24	-0,33	0,74
Уровень СРБ, мг/л	14,24±20,23	16,36±18,14	-0,40	0,68
Гемоглобин, г/л	128,13±14,70	133,72±15,64	-1,29	0,20
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л	6,83±1,83	10,18±13,76	-1,50	0,13
Общий белок, г/л	73,66±5,11	73,95±7,87	-0,05	0,95
Креатинин, мкмоль/л	71,38±11,96	76,93±19,90	-1,36	0,17
АСТ, Ед/мл	22,25±14,56	23,58±12,95	-0,34	0,73
АЛТ, Ед/мл	19,64±10,52	21,41±7,30	-0,70	0,48

нием доказанной эффективности, приемлемого профиля безопасности и клинического опыта нескольких поколений ревматологов.

МТ для лечения РА может назначаться внутрь, внутримышечно или подкожно. Сравнительные исследования фармакокинетики низких доз МТ при РА показали сопоставимые результаты после его внутримышечного и подкожного применения, что указывает на взаимозаменяемость этих способов. Подкожное введение МТ более удобно и менее болезненно [32, 33]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности МТ, применявшегося внутримышечно и подкожно, показало, что уровень препарата в сыворотке мало зависел от способа его введения, однако семь из восьми больных предпочли самостоятельное подкожное введение препарата [34]. Преимуществом подкожного введения МТ является линейная абсорбция, которая потенциально улучшает эффективность препарата по сравнению с его таблетированной формой в той же дозе [35]. Доказательства более выраженного лечебного эффекта и меньшей желудочно-кишечной токсичности при парентеральном применении МТ по сравнению с пероральным поддерживаются Канадской ассоциацией ревматологов, рекомендующей начинать лечение больных РА с подкожного назначения МТ [36, 37]. В клинической практике при отсутствии эффекта от перорального лечения МТ пациентов обычно переводят на другой БПВП или ГИБП. Подкожное применение МТ может быть альтернативой такого перевода. Проведено исследование, в течение которого МТ назначался подкожно больным РА, у которых его таблетированная форма отменялась из-за неэффективности или НР [38]. Средний период подкожного применения МТ у этих пациентов составил 8,9 года. Современная практика назначения МТ заключается в применении высоких доз и быстром их увеличении с шагом 2,5 мг с использованием

«промежуточных» доз [39]. В систематическом обзоре показаны лучшие исходы при назначении высоких доз МТ [40]. Оказалось, что абсорбция МТ улучшается при парентеральном назначении МТ, особенно в дозах, превышающих 15 мг/нед [33]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании подкожное применение МТ (15 мг/нед) превосходило эффективность перорально принимаемого МТ в той же дозе [20]. В наблюдательных исследованиях при переводе с парентерального на пероральное применение МТ отмечались частые обострения, с нарастанием НР со стороны ЖКТ [36]. В недавнем когортном исследовании 75% больных, получавших МТ подкожно после перорального применения МТ, продолжали эффективное лечение в течение 2 лет [24].

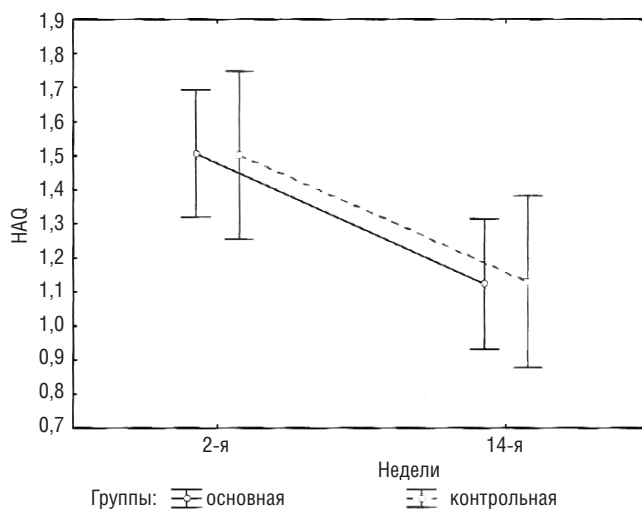


Рис. 3. Динамика значений HAQ в группах в процессе лечения

Проведенное сравнительное исследование эффективности подкожного и перорального назначения МТ при раннем РА в обычной клинической практике позволило ответить на вопрос, какой из применявшихся способов реже требует коррекции лечения и более эффективен в течение первого года [28]. Было показано, что подкожное применение МТ было связано с меньшей частотой коррекции терапии, не отличалось по токсичности и было эффективнее перорального приема МТ. Кроме того, подкожное введение МТ позволяет заметно снизить потребность в назначении ГИБП [29].

Самостоятельное применение МТ связано с уменьшением числа визитов в поликлинику и улучшением удовлетворенности больных, поэтому при парентеральном назначении МТ предпочтение следует отдавать подкожному способу применения. Оказалось, что удовлетворенность больного/врача зависит от концентрации МТ, применяемого подкожно. При сравнительном назначении МТ подкожно в дозе 20 мг/нед в форме раствора для инъекций (2 мл раствора, концентрация 10 мг/мл) и в форме раствора высокой концентрации для подкожного введения (0,4 мл раствора, концентрация 50 мг/мл) удобство применения было оценено пациентами как хорошее или очень хорошее (34,4 и 90,6% соответственно). Общая оценка (больным и врачом) удобства и простоты использования была заметно выше ($p < 0,0001$) при назначении раствора МТ высокой концентрации (объем которого был в 5 раз меньше). В проекте рекомендаций по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», опубликованном 2 года назад, указано, что при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму

препарата; у пациентов с высокой активностью РА, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата [41].

Выводы

1. Двенадцатинедельное лечение РА МТ в форме концентрированного (50 мг/мл) раствора для подкожного введения в дозе 15 мг/нед не уступало по эффективности и безопасности применению аналогичной дозы таблетированной формы МТ.

2. Ремиссия наблюдалась только при подкожном введении препарата.

3. МТ в форме концентрированного (50 мг/мл) раствора для подкожного введения может быть препаратом выбора для лечения больных активным РА.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось по протоколу № Мет 50-08/2011 Ру «Мультицентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Методжект (метотрексат динатрия) раствор для подкожного введения в сравнении с зарегистрированным препаратом метотрексат таблетки покрытые оболочкой при однократном еженедельном применении у больных ревматоидным артритом».

Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- 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].
- Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol*. 2002;29:1631-8.
- Bannwarth B, Labat L, Moride Y, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs*. 1994;47:25-50. doi: 10.2165/00003495-199447010-00003
- Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, et al. Long-term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:207-11. doi: 10.1136/ard.2004.023408
- Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, et al. Long-term methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year follow up of 460 patients treated in community practice. *J Rheumatol*. 2000;27:1864-71.
- Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum*. 1992;35:138-45. doi: 10.1002/art.1780350203
- 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
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372:375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4
- Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:64-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247
- 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
- Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
- Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1870-7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
- Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1356-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203243

14. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675-81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15640-7
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
16. Kay J, Westhovens R. Methotrexate: the gold standard without standardization. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1081-2. doi: 10.1136/ard.2008.102822
17. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 Suppl 31:S179-185.
18. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):645-8.
19. Kubisch SA, Weigand T, Plischke H, Menninger H. Bioverfügbarkeit von Methotrexat (MTX) in unter verschiedenen Applikationsarten [Bioavailability of Methotrexate (MTX) following different routes of application]. *Akt Rheumatol*. 2004;29:197-200 (In Germ.). doi: 10.1055/s-2004-813426
20. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al.; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144
21. Муравьев ЮВ, Денисов ЛН, Алексеева АВ и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):58-61. [Muravyev YV, Denisov LN, Alekseyeva AV, et al. 24-week open-label controlled randomized comparative study of the injectable and tableted formulations of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):58-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1462
22. Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ и др. Оценка влияния метотрексата на острофазовый ответ при ревматоидном артрите после лечения в течение 12 недель. Клиническая медицина. 2014;(3):59-62 [Murav'ev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, et al. Assessing the impact of methotrexate in the acute phase response in rheumatoid arthritis after treatment for 12 weeks. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(3):59-62 (In Russ.)].
23. Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):371-4 [Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchichina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374
24. Auvinet B, Jarrier I, Le Levier F, et al. [Compared bioavailability of methotrexate administered orally or intramuscularly in rheumatoid arthritis]. *Presse Med*. 1992;21(17):822 (In French).
25. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev*. 2005;57(2):163-72. doi: 10.1124/pr.57.2.3
26. Herman RA, Veng-Pedersen P, Hoffman J, et al. Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci*. 1989;78(2):165-71. doi: 10.1002/jps.2600780219
27. Müller-Ladner U, Rockwitz K, Brandt-Jürgens J, et al.; MC-MTX.10/RH Study Group. Tolerability and patient/physician satisfaction with subcutaneously administered methotrexate provided in two formulations of different drug concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2010;4:15-22. doi: 10.2174/1874312901004010015
28. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
29. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
30. Насонов ЕЛ. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис; 2005. 200 с. [Nasonov EL. *Metotrexat. Perspektivy primeneniya v revmatologii* [Methotrexate. Prospects for use in rheumatology]. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p.]
31. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR Media; 2010. 752 p.]
32. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:91-4. doi: 10.1002/art.1780330112
33. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1845-9.
34. Arthur V, Jubb R, Homer D. A study of parenteral use of methotrexate in rheumatic conditions. *J Clin Nurs*. 2002;11:256-63. doi: 10.1046/j.1365-2702.2002.00573.x
35. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
36. Węgrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(10):1232-4. doi: 10.1136/ard.2003.011593
37. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1559-82. doi: 10.3899/jrheum.110207
38. 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 iREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:72-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162
39. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 15. pii: annrheumdis-2014-206504. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504 [Epub ahead of print].
40. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016 Mar;33(3):369-78. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8
41. Насонов ЕЛ, Мазуров В И, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494

Особенности состояния иммунного статуса при ревматоидном артрите в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана

Ахмедов Х.С.

Ташкентская
медицинская академия
100109 Узбекистан,
Ташкент, ул. Фараби, 2

Tashkent Medical
Academy
2, Farabi St., Tashkent
100109, Uzbekistan

Контакты: Халмурад
Садуллаевич Ахмедов;
khalmurad@rambler.ru

Contact: Khalmurad
Akhmedov;
khalmurad@rambler.ru

Поступила 21.10.15

Ревматоидный артрит (РА) отличается доминирующей клинической картиной хронического воспаления синовиальной оболочки суставов, сопровождающегося прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани, в патогенезе которого значительную роль играют аутоиммунные механизмы. Отдельные исследования демонстрируют, что на формирование иммунных нарушений, которые являются триггерным механизмом развития РА, оказывает влияние комплекс неблагоприятных климато-географических факторов.

Цель — сравнительный анализ иммунологических показателей при РА у жителей различных регионов Узбекистана.

Материал и методы. В исследование были включены больные РА из трех регионов Узбекистана: г. Ташкента (I зона; n=25), Хорезмской области (II зона; n=25) и Наманганской области (III зона; n=28).

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ иммунного статуса показал, что у пациентов, проживающих во II зоне, отмечается достоверное снижение Т-клеточного иммунного ответа ($p < 0,05$), значительное увеличение числа В-лимфоцитов ($p < 0,001$) и достоверно более низкое содержание CD11b+, CD18+, CD25+ и CD95+ клеток ($p < 0,05$), чем у больных двух других зон. Изучение частоты мономорфной детерминанты антигенов гистосовместимости I класса (HLA-I) выявило ее достоверное снижение у больных, проживающих в I и III зонах ($p < 0,05$), тогда как у больных РА из II зоны была достоверно повышена частота HLA-DR ($p < 0,05$). Таким образом, сравнительный анализ показывает, что иммунологические показатели у больных РА в трех зонах Узбекистана различаются, что позволяет говорить о возможном влиянии климато-географических факторов внешней среды на течение заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; иммунный статус; географические зоны.

Для ссылки: Ахмедов ХС. Особенности состояния иммунного статуса при ревматоидном артрите в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):183-186.

SPECIFIC FEATURES OF THE IMMUNE STATUS IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN RELATION TO THE CLIMATIC, GEOGRAPHICAL, AND ENVIRONMENTAL ZONES OF UZBEKISTAN Akhmedov Kh.S.

The feature of rheumatoid arthritis (RA) is the predominant clinical picture of chronic synovial joint inflammation accompanied by progressive cartilage and bone destruction, the pathogenesis of which is greatly due to autoimmune mechanisms. Some investigations demonstrate that a set of poor climatic and geographical factors may influence the development of immune disorders that are a trigger in the development of RA.

Objective: to comparative analyze immunological parameters in RA in dwellers from different regions of Uzbekistan.

Subjects and methods. The study enrolled RA patients from three Uzbekistan zones: 1) Tashkent (n = 25), 2) Xorazm Region (n = 25); 3) Namangan Region (n = 28).

Results and discussion. Comparative analysis of the immune status indicated that the patients living in Zone 2 exhibited a significantly reduced T cell immune response ($p < 0.05$), a considerably higher count of B lymphocytes ($p < 0.001$), and significantly lower levels of CD11b+, CD18+, CD25+, and CD95+ cells ($p < 0.05$) than did those from the two other zones. Examination of the frequency of the monomorphic determinant of histocompatibility Class I (HLA-I) antigens revealed its significant decrease in the patients residing in Zones 1 and 3 ($p < 0.05$) whereas the RA patients from Zone 2 had a significantly higher frequency of HLA-DR ($p < 0.05$).

Conclusion. The comparative analysis shows that the immunological parameters differ in the patients from the three zones of Uzbekistan, which may suggest that the climatic and geographical factors of the environment may influence the course of the disease.

Key words: rheumatoid arthritis; immune status; geographical zones.

For reference: Akhmedov KhS. Specific features of the immune status in rheumatoid arthritis in relation to the climatic, geographical, and environmental zones of Uzbekistan. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):183-186 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-183-186>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся деструктивным поражением суставов, в патогенезе которого значительную роль играют аутоиммунные механизмы [1–3]. Проблема РА остается актуальной в связи с его повсеместной распространенностью (до 1% в по-

пуляции с ежегодной частотой возникновения новых случаев 0,02%) и поражением лиц преимущественно работоспособного возраста [4]. Генерализованное иммунное воспаление с прогрессирующим нарушением функции суставов при РА приводит к значительному снижению качества жизни, и фактически 50% больных становятся инвалидами

в течение 5 лет, причем 10% теряют трудоспособность в первые 2 года.

В последние годы началось обсуждение возможной связи развития и особенностей последующего течения РА с неблагоприятными факторами окружающей среды [5–8]. РА является мультифакторным заболеванием, при котором взаимодействие генетической составляющей и факторов внешней среды обуславливает не только развитие болезни, но и его выраженный клинический полиморфизм. Распространенность РА может быть связана с экологической ситуацией в том или ином регионе [5, 7, 8], от чего, по-видимому, зависит и дальнейший прогноз болезни [5]. Считается, что определение влияния неблагоприятных факторов окружающей среды (атмосфера, почва, подземные грунтовые воды) на организм больных РА будет способствовать лучшему пониманию патогенеза заболевания [9].

К настоящему времени Узбекистан является объектом многих исследований медико-географической направленности, так как республика своеобразна по своему географическому расположению, климату, характеру развития промышленности и сельского хозяйства. Более того, особое внимание необходимо обратить на экологические проблемы в определенных зонах республики. Как известно, ухудшение состояния природы не происходит быстро или одновременно, этот процесс развивается в течение длительного времени; иными словами, экологическая ситуация формируется постепенно [10]. Большой экологической проблемой Узбекистана является высокая степень засоленности земель. Реальной угрозой стало интенсивное загрязнение почв различными видами промышленных и бытовых отходов. Одной из важнейших проблем является состояние водных ресурсов, в том числе исчезновение Аральского моря. Угрозой экологической безопасности в республике является и загрязнение воздушного пространства. Для нашей республики, расположенной в аридной зоне, характерно наличие таких крупных природных источников запыления атмосферы, как пустыни Каракумы и Кызылкум с частыми пыльными бурями. Поэтому изучение особенностей развития РА в различных климато-географических зонах Узбекистана может представлять значительный интерес.

Известно, что длительное влияние неблагоприятных факторов сопровождается истощением функционального резерва и даже небольшое увеличение степени напряжения регуляторных систем в ответ на воздействие внешней среды может вызвать нарушение гомеостаза [10]. Доказано, что клетки иммунной системы высокочувствительны к разнообразным изменениям гомеостаза, в том числе и к воздействию различных ксенобиотиков [11, 12]. Отдельные исследования демонстрируют, что на формирование иммунных нарушений, с которыми связано развитие РА, оказывает влияние комплекс неблагоприятных природно-климатических условий [12, 13]. Анализ клинического материала в разных регионах позволит изучить и оценить патогенетическое значение факторов внешней среды, расширит представления об особенностях возникновения и течения РА. Следовательно, изучение особенностей иммунного статуса у больных РА в зависимости от зон проживания в Узбекистане представляет как научный, так и практический интерес.

Целью данного исследования являлся сравнительный анализ иммунологических показателей при РА у жителей разных регионов Узбекистана.

Материал и методы

В исследование включено 78 больных с достоверным диагнозом РА в возрасте от 35 до 44 лет (средний возраст $39,6 \pm 4,2$ года), продолжительность заболевания $9,3 \pm 2,4$ года. Группу сравнения составили 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными РА.

Исследования проводились на жителях следующих регионов Узбекистана: северный — город Ташкент, I зона ($n=25$); западный — Хорезмская область, II зона ($n=25$), а также восточный — Наманганская область, III зона ($n=28$). Выборки были репрезентативны по возрасту обследуемых, степени активности и длительности заболевания.

Сравнительный анализ проводился на основании сопоставления показателей иммунного статуса у больных РА, проживающих в различных регионах.

В иммунофлюоресцентном тесте с помощью моноклональных антител проводилось выявление общего пула Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов; определяли иммунорегуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов — CD4+ (хелперы) и CD8+ (супрессоры) клетки, естественные киллеры, иммуноглобулин G на γ -положительных В-лимфоцитах, иммуноглобулин M на μ -положительных В-лимфоцитах. Выявляли молекулы адгезии на α - и β -цепях гранулоцитов, моноцитов и естественных киллеров, подсчитывали активированные Т-лимфоциты, определяя рецептор интерлейкина 2 (CD25+ клетки); исследовали мономорфную детерминанту антигенов гистосовместимости I класса (Т-лимфоциты, мононуклеары); мономорфную детерминанту антигенов гистосовместимости II класса (В-клетки, Т-лимфоциты); антиген, вовлеченный, в апоптоз клеток (CD95+ клетки).

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической величины (M) и ошибки средней (m). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты

Среди обследованных пациентов преобладали женщины — 88,5%. Инвалидность установлена у 87,2% включенных в исследование больных. Полиартрит имели 98,7% пациентов. Первая степень активности воспалительного процесса выявлена у 3,8% больных, вторая — у 48,7% и третья — у 47,5% пациентов. У 78,2% больных выявлена серопозитивная форма РА. У 44,9% больных была I или II, у 55,1% — III или IV рентгенологическая стадия РА. В 70,5% случаев отмечалась амиотрофия, в 25,6% — ревматоидные узелки, в 23,1% — лихорадка, в 21,8% — лимфаденопатия, в 12,8% — гепатоспленомегалия, в 9% — сетчатое ливедо, в 3,8% — дигитальный артериит. Преобладали больные со II (38,5%) и III (37,2%) функциональным классом заболевания.

Помимо боли в суставах (98,7%) и утренней скованности (100%), наиболее часто встречались жалобы на общую слабость (78,2%), раздражительность, нарушение сна и внимания (55,1%), беспокойство и тревогу (53,89%). Практически все больные РА, независимо от варианта проводимой терапии, имели признаки анемии хронического воспаления.

При сравнении иммунного статуса пациентов трех изучавшихся регионов отмечалось достоверное уменьшение общего пула Т-лимфоцитов ($p<0,05$), а также их субпопуляций — Т-хелперов ($p<0,05$) и, особенно, Т-супрессо-

ров ($p<0,02$) во II зоне (см. таблицу). При этом у больных из I и III зон достоверных изменений Т-клеточного звена иммунитета не обнаружено, хотя у больных РА I зоны наблюдалась тенденция к увеличению числа Т-супрессоров.

По сравнению с показателями здоровых людей, у больных РА отмечалась тенденция к снижению общего числа В-лимфоцитов и В γ -лимфоцитов, а содержание В μ -лимфоцитов имело тенденцию к увеличению. Необходимо отметить, что у больных из II зоны количество В μ -лимфоцитов было достоверно больше ($p<0,001$), чем у остальных пациентов.

По данным литературы, естественные киллеры [14] способны усиливать пролиферацию формирующих колонии Т-клеток, ингибировать дифференцировку В-лимфоцитов и синтез антител. Мы наблюдали достоверное снижение содержания естественных киллеров в периферической крови больных РА в I и II зонах ($p<0,01$).

У больных РА во всех трех зонах наблюдалось достоверное снижение фагоцитоза нейтрофилами, по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,02$). При этом различий между зонами мы не наблюдали.

Изучение ряда дифференцировочных антигенов (CD11b+, CD18+, CD25+ и CD95+) при РА в зависимости от зон проживания в Узбекистане осуществлялось впервые. Кроме этого, также изучалась выявляемость антигенов гистосовместимости I и II классов. У больных РА из II зоны число CD11b+, CD18+, CD25+ клеток было достоверно меньше ($p<0,05$), чем у здоровых лиц (см. таблицу). У больных из I и III зон эти показатели существенно не менялись. Известно, что молекула CD11 выполняет функции рецептора для C3bi-компонента комплемента. CD18 представляет собой комплекс α -субъединиц интегрина: CD11a, CD11b и CD11c. Молекула CD25 является рецептором интерлейкина 2 и экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах [6].

Частота мономорфной детерминанты антигенов гистосовместимости I класса (HLA-I) была достоверно снижена у больных из I и III зон ($p<0,05$), по сравнению с по-

казателями здоровых людей. Мономорфная детерминанта антигенов гистосовместимости II класса (HLA-DR) у больных РА из II зоны выявлялась достоверно чаще, чем у здоровых людей ($p<0,05$).

Обсуждение

Известно, что важная роль в развитии и прогрессировании РА отводится лимфоцитарной и цитокиновой системам. За последние годы достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза РА, а также в разработке современных средств диагностики и лечения данного заболевания. Однако изучение состояния молекулярных рецепторов лимфоцитарной системы при РА остается актуальной и недостаточно исследованной проблемой. Данные о содержании субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови и их значении при РА немногочисленны и противоречивы. У больных РА описано снижение относительного содержания CD3+ лимфоцитов по сравнению с нормой [2]. Содержание CD4+ Т-лимфоцитов, по данным одних авторов, оставалось нормальным [2], другие выявили достоверное увеличение числа этих клеток [15]. R. Dolhain и соавт. наблюдали снижение содержания CD8+ Т-лимфоцитов при РА как следствие нарушения сбалансированности иммунного ответа [16]. По другим данным, у больных РА содержание CD8+ Т-лимфоцитов нормальное или повышено [17]. При РА отмечалось также повышение числа CD8+ Т-клеток памяти и снижение содержания соответствующих эффекторных клеток, что связано с ускоренной дифференцировкой Т-клеток памяти с фенотипами CD4+ и CD8+ [13]. На наш взгляд, несоответствие результатов разных исследователей может быть обусловлено воздействием факторов внешней среды, которые не учитывались в упомянутых работах и способны оказывать влияние на иммунную систему. Результаты нашего исследования доказывают особый тип иммунного ответа в конкретной географической зоне. Так, во II зоне преобладает состояние дефицита Т-клеточного иммунитета, тогда как в остальных ре-

Показатели иммунной системы в зависимости от зон проживания больных ревматоидным артритом (%), $M \pm m$

Показатель	Группы обследованных больных			
	контроль (n=15)	I зона (n=25)	II зона (n=25)	III зона (n=28)
Т-лимфоциты	69,4 $\pm$ 5,1	66,4 $\pm$ 7,67	53,4 $\pm$ 3,35*	67,8 $\pm$ 5,67
В-лимфоциты	16,5 $\pm$ 2,92	14,8 $\pm$ 1,9	13,7 $\pm$ 1,77	15,2 $\pm$ 1,4
Т-хелперы	37,5 $\pm$ 2,43	38,7 $\pm$ 5,98	25,9 $\pm$ 2,11*	39,7 $\pm$ 3,26
Т-супрессоры	16,8 $\pm$ 1,12	18,9 $\pm$ 2,88	10,4 $\pm$ 0,87 **	14,8 $\pm$ 3,22
Естественные киллеры	8,9 $\pm$ 0,43	6,7 $\pm$ 0,35***	4,2 $\pm$ 0,29****	7,1 $\pm$ 2,31
Фагоцитоз	58,7 $\pm$ 4,71	45,3 $\pm$ 3,15**	44,4 $\pm$ 3,61**	42,09 $\pm$ 3,19**
В γ -лимфоциты	9,1 $\pm$ 2,4	8,4 $\pm$ 2,27	7,2 $\pm$ 1,55	7,9 $\pm$ 2,34
В μ -лимфоциты	4,4 $\pm$ 0,25	6,5 $\pm$ 0,88	6,6 $\pm$ 0,28****	6,1 $\pm$ 0,57
CD11b+ клетки	39,4 $\pm$ 3,4	35,7 $\pm$ 2,77	29,4 $\pm$ 2,22*	34,1 $\pm$ 3,13
CD18+ клетки	98,8 $\pm$ 6,5	91,7 $\pm$ 6,75	78,3 $\pm$ 4,51*	86,4 $\pm$ 5,147
CD25+ клетки	45,9 $\pm$ 4,3	39,9 $\pm$ 4,5	31,2 $\pm$ 4,54*	36,2 $\pm$ 5,26
CD95+ клетки	59,1 $\pm$ 4,2	55,1 $\pm$ 3,75	44,4 $\pm$ 4,83*	48,8 $\pm$ 5,9
HLA-1	64,1 $\pm$ 5,9	42,2 $\pm$ 3,1*	59,7 $\pm$ 5,45	47,3 $\pm$ 3,14*
HLA-DR	60,7 $\pm$ 4,3	62,1 $\pm$ 6,55	74,6 $\pm$ 4,11*	64,6 $\pm$ 4,93

Примечание. Показатели достоверности рассчитаны по отношению к группе здоровых: * – $p<0,05$; ** – $p<0,02$; *** – $p<0,01$; **** – $p<0,001$.

гионах явных сдвигов не выявлено. Более того, в I зоне наблюдалась тенденция к увеличению числа Т-супрессоров.

Известно, что у больных РА происходит активация гуморального звена иммунной системы, характеризующаяся увеличением содержания В-лимфоцитов в периферической крови, что сопровождается повышением уровня иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов [18]. Однако наши результаты свидетельствовали о тенденции к уменьшению общего пула В-лимфоцитов, что, вероятно, связано с их миграцией из периферической крови в очаг воспаления, и это согласуется с результатами других авторов [18]. Содержание субпопуляций иммунокомпетентных клеток может также зависеть от территории проживания. Так, у больных РА в Хорезмской области отмечалось повышенное содержание в периферической крови В_μ-лимфоцитов.

Проведенное исследование ряда дифференцировочных антигенов, присутствующих на иммунокомпетентных клетках у больных РА, позволило выявить также изменения в их экспрессии в зависимости от зон проживания.

Таким образом, течение РА имеет тесную связь с состоянием иммунологических сдвигов, что выражается в изменениях показателей клеточного, гуморального и неспецифического иммунодефицита, а также экспрессии ряда дифференцировочных антигенов (CD11b+, CD18+, CD25+, CD95+ клеток и HLA-I) в зависимости от зон проживания в Узбекистане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Нейтрализация ИФ-γ — новое направление в терапии ревматоидного артрита. *Терапевтический архив*. 2008;80(5):30-7 [Nasonova VA, Lukina GV, Sigidin YaA. Neutralization of IF-γ — a new direction in the treatment of rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2008;80(5):30-7 (In Russ.)].
2. Panayi GS, Corrigall VM, Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin N Am*. 2001;27:317-34. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70204-0
3. Zhang ZX, Bridges SL. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2001;27:335-53. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70205-2
4. Nakoda M. Absolute risk for fracture and WHO guideline. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Clin Calcium*. 2007;17(7):1081-7.
5. Синяченко ОВ. Ревматические заболевания и экология. Украинский ревматологический журнал. 2007;(4):64-8 [Sinyachenko OV. Rheumatic diseases and ecology. *Ukrainskii Revmatologicheskii Zhurnal*. 2007;(4):64-8 (In Russ.)].
6. Badley E, Tennant A. Impact of disablement due to rheumatic disorders in British population: estimate of severity and prevalence from the calderdale rheumatic disablement survey. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(1):6-13. doi: 10.1136/ard.52.1.6
7. Carmona L, Ballina J, Gabriel R. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1040-5.
8. Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Is there an increased risk of knee osteoarthritis among farmers? A population-based case-control study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004; 77(5):345-50. doi: 10.1007/s00420-004-0518-1
9. Вронский ВА. Глобальное потепление климата и окружающая среда на рубеже XXI века. География в школе. 2000;(8):33-9 [Vronskii VA. Global warming and the environment at the turn of the twenty-first century. *Geografiya v Shkole*. 2000;(8):33-9 (In Russ.)].
10. Малхазова СМ. Медико-географический анализ территорий: картографирование, оценка, прогноз. Москва: Научный мир; 2001. С. 35 [Malkhazova SM. *Mediko-geograficheskii analiz territorii: kartografirovaniye, otsenka, prognoz* [Medical and geographical analysis of areas: mapping, assessment, prognosis]. Moscow: Nauchnyi mir; 2001. P. 35].
11. Федосеева ВН, Пинегин БВ, Орадовская ИВ. Выявление групп промышленного риска развития иммунопатологии при массовых обследованиях населения. Гигиена и санитария. 1989;(3):17-9 [Fedoseeva VN, Pinegin BV, Oradovskaya IV. Identifying groups at risk of industrial development of immunopathology at mass inspections of the population. *Gigiena i Sanitariya*. 1989;(3):17-9 (In Russ.)].
12. Хаитов РМ, Пинегин БВ, Истамов ХИ. Экологическая иммунология. Москва: Изд-во ВНИРО; 1995. 219 с. [Khaitov RM, Pinegin BV, Istamov KhI. *Ekologicheskaya immunologiya* [Environmental Immunology]. Moscow: Publishing House of VNIRO; 1995. 219 p.].
13. Хаитов РМ. Иммунология: Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 320 с. [Khaitov RM. *Immunologiya: Uchebnik* [Immunology: A Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 320 p.].
14. Proffitt F, Bagla P. Ecology: Circling in on a vulture killer. *Science*. 2004;306(5694):223-4. doi: 10.1126/science.306.5694.223
15. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, et al. Mistological patterns of synovitis and serum chemokines in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1666-72.
16. Dolhain R, ter Haar NT, Hoefakker S. Increased expression of interferon (IFN)-gamma together with IFN-gamma receptor in the rheumatoid synovial membrane compared with synovium of patients with osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1996;35(1):24-32. doi: 10.1093/rheumatology/35.1.24
17. Bank I, Coheu L, Monallem M. T cell subsets in patients with arthritis and chronic neutropenia. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(5):438-43. doi: 10.1136/ard.61.5.438
18. Adriaansen J, Tas SW, Klarenbeek PL, et al. Enhanced gene transfer to arthritic joints using adeno-associated virus type 5: implications for intra-articular gene therapy. *Ann Rheum Dis*. 2005;(12):1677-84. doi: 10.1136/ard.2004.035063

Выводы

Развитие и течение РА сопровождается нарушениями в системе иммунорегуляции, прежде всего изменением Т-звена иммунитета, а также показателей ряда дифференцировочных антигенов (CD11b+, CD18+, CD25+, CD95+ клеток и HLA-I).

Сравнительный анализ показывает, что параметры иммунного статуса больных РА различаются в трех зонах Узбекистана. Эти данные позволяют говорить о возможном влиянии климато-географических факторов внешней среды на течение заболевания. Это обуславливает необходимость более целенаправленного и детального изучения влияния факторов внешней среды на развитие и прогрессирование РА, что позволит наметить пути воздействия на патологический процесс, т. е. разработать более рациональную основу для адекватных методов терапии, улучшая течение болезни и, тем самым, повышая качество жизни пациентов.

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.

Многофакторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета

Ершова О.Б., Белова К.Ю., Барышева Ю.В., Ганерт О.А.,
Калугина В.В., Назарова А.В., Новикова И.В., Романова М.А., Сеницына О.С.

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, Revolutsiynaya St.,
Yaroslavl 150000

Контакты: Ольга
Борисовна Ершова;
yarosteoporosis@list.ru

Contact:
Olga Ershova;
yarosteoporosis@list.ru

Поступила 31.03.15

Остеопороз (ОП) является одним из самых распространенных заболеваний и характеризуется серьезными клиническими проявлениями в виде низкоэнергетических переломов костей, которые приводят к тяжелым социальным последствиям. В связи с этим проблеме ОП в настоящее время во всем мире уделяется большое внимание. В г. Ярославле на базе кафедры терапии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой — д.м.н. проф. Н.И. Коршунов, ректор — д.м.н. проф. А.В. Павлов) более 20 лет проводится интенсивная научная работа по изучению различных аспектов ОП. Основными направлениями проведенных исследований стали вопросы эпидемиологии и исходов остеопоротических переломов, взаимосвязь ОП с различными заболеваниями (ревматоидный артрит, сердечно-сосудистая патология), а также особенности развития ОП у мужчин и женщин фертильного возраста, проблема дефицита кальция и витамина D у беременных.

Ключевые слова: остеопороз; переломы; заболеваемость; исходы; ревматоидный артрит; сердечно-сосудистые заболевания; витамин D.

Для ссылки: Ершова О.Б., Белова К.Ю., Барышева Ю.В. и др. Многофакторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):187-190.

THE MUTIFACTORIAL PATTERN OF OSTEOPOROSIS: A REVIEW OF THE RESEARCHES OF THE DEPARTMENT OF THERAPY, INSTITUTE OF POSTGRADUATE EDUCATION, YAROSLAVL STATE MEDICAL UNIVERSITY

Ershova O.B., Belova K.Yu., Barysheva Yu.V., Ganert O.A.,
Kalugina V.V., Nazarova A.V., Novikova I.V., Romanova M.A., Sinitsyna O.S.

Osteoporosis (OP) is one of the most common diseases and is characterized by serious clinical manifestations such as low-energy bone fractures that cause severe social consequences. In this connection, OP is now receiving much attention worldwide. In Yaroslavl, the Department of Therapy (Head, Professor N.I. Korshunov, MD), Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University (Chancellor, Prof. A.V. Pavlov, MD), has been intensively conducting researches into different aspects of OP for more than 20 years. The main areas of the investigations performed are the issues of the epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures, the relationship of OP to different diseases (rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases), as well as the specific features of the development of OP in fertile men and women and the problem of calcium and vitamin D deficiency in pregnant women.

Key words: osteoporosis; fractures; morbidity; outcomes; rheumatoid arthritis; cardiovascular diseases; vitamin D.

For reference: Ershova O.B., Belova K.Yu., Barysheva Yu.V., et al. The multifactorial pattern of osteoporosis: A review of the researches of the Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):187-190 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-187-190>

Остеопороз (ОП), будучи системным заболеванием скелета, находится под пристальным вниманием ученых всех стран уже более 30 лет. Это обусловлено его высокой распространенностью среди населения, серьезными проявлениями и исходами, включая летальные на фоне переломов, у лиц пожилого возраста. К настоящему времени получены многочисленные эпидемиологические данные о заболеваемости ОП и его связи с переломами костей, факторах риска, сделан огромный шаг в понимании патогенеза болезни, подтверждена многофакторность его развития. Врачи располагают достаточно широким набором лекарственных препаратов, который продолжает увеличиваться в связи с разработкой новых патогенетических медикаментов.

Однако, несмотря на значительный прогресс в решении проблемы ОП, многие вопросы

остаются не до конца изученными, а ответы на них — неоднозначными. Частично это связано со сложностью разделения физиологических процессов постепенного старения организма, сопровождающихся целой цепью метаболических, сосудистых и других изменений, и патологического снижения минеральной плотности (МПК) и качества костной ткани с последующим развитием переломов костей. Нерешенные вопросы касаются патогенеза и лечения ОП, особенно в части разработки четких показаний к началу лечения, продолжительности использования лекарственных препаратов и/или их комбинаций для достижения максимально стойкого эффекта при возможно минимальном риске нежелательных, в том числе отдаленных, последствий.

В Российской Федерации проблемой ОП серьезно начали заниматься в начале

90-х годов прошлого века. Основополагающее значение в этом сыграло создание Российской ассоциации врачей по остеопорозу под руководством д.м.н. профессора Л.И. Беневоленской. Осуществление многоцентровых научных программ позволило получить первые объективные эпидемиологические данные о распространенности, факторах риска и исходах ОП в разных регионах России [1].

Первые научные данные, полученные и опубликованные сотрудниками Ярославской государственной медицинской академии, связаны с эпидемиологической характеристикой ОП в Ярославле. Так, была определена распространенность остеопоротических переломов позвонков среди лиц старше 50 лет, при этом оказалось, что частота остеопоротических деформаций тел позвонков одинакова у мужчин и женщин [2]. Полученные данные расходились с общепринятым тогда мнением об ОП как исключительно женской проблеме. Однако в последующем они совпали с результатами международного исследования EPOS, частью которого являлась и данная работа [3].

Другим направлением эпидемиологических работ стало изучение инцидентности основных остеопоротических переломов. Первое исследование было выполнено О.В. Семеновым [4] в рамках многоцентровой российской программы, организованной ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [1]. Заболеваемость переломами проксимального отдела бедренной кости (ППОБ), по результатам данной работы, составила 86,4 на 100 тыс. мужского населения и 120,9 на 100 тыс. женского. Спустя более 10 лет вновь было проведено подобное исследование, однако особенностью его дизайна явилось изучение заболеваемости не только по данным медицинской документации, но и с привлечением врачей первичного звена для выявления тех случаев, когда пациент не обращался за травматологической помощью. Заболеваемость ППОБ в этом исследовании, также являвшемся многоцентровым, составила у мужчин 176, у женщин — 279 на 100 тыс. населения [5]. Существенное увеличение данного показателя может быть связано, в первую очередь, с выбранным дизайном исследования, позволившем выявлять максимальное количество переломов, а также с большей обращаемостью пациентов в связи с гарантией получения специализированной и высокотехнологичной травматолого-ортопедической медицинской помощи в г. Ярославле.

Кроме того, неожиданной находкой оказалась более высокая частота переломов предплечья и плечевой кости в общей структуре переломов, по сравнению с другими странами. Поскольку наблюдалась общая согласованность данных результатов по двум российским городам (Ярославль и Первоуральск), можно говорить о реальной национальной особенности в распространенности указанных переломов. Расхождение по риску переломов предплечья и ППОБ, возможно, связано с различными частотой и характером падений в России и других странах (длительность зимнего периода, гололед и пр.) [6].

При этом эпидемиологические данные, полученные в ходе проведенного исследования в городах Ярославле и Первоуральске, легли в основу создания системы расчета абсолютного риска переломов (FRAX) для Российской Федерации [5].

Известно, что ППОБ является наиболее тяжелым из всех остеопоротических переломов и летальность при нем в первый год после перелома составляет, по данным литературы, 14,85–48,5% [7, 8]. В г. Ярославле изучены исходы данного перелома. Первое исследование было выполнено О.В. Семеновым в 1999 г. [9], при этом показатель летальности

у жителей г. Ярославля через год после перелома составил 15%, что было в 2–3 раза меньше, чем в других городах, которые участвовали в исследовании [10]. Это объяснялось высоким уровнем оперативной активности при оказании помощи пациентам с данным переломом в Ярославле. В 2010–2013 гг. вновь было выполнено подобное исследование, при этом летальность составила 37,54% при среднем возрасте пациентов $76,83 \pm 10,32$ года (25,95% среди оперированных пациентов и 74,05% — у неоперированных; $p < 0,01$) [11]. Рост летальности по сравнению с первым исследованием связан с существенным увеличением числа пациентов (в первом исследовании их было 133, во втором — 464), в основном за счет больных старческого возраста. Вместе с тем показатели летальности среди оперированных пациентов Ярославля полностью согласуются с мировыми статистическими результатами в данной группе больных [7, 8]. Полученные результаты демонстрируют необходимость оперативного лечения ППОБ.

В исследовании 2010 г. в возрастной группе 50–69 лет заболеваемость ППОБ среди мужчин была выше, чем у женщин. В большинстве стран мира соотношение обратное, кроме Венгрии [12], Польши [13], Литвы [14] и Румынии [15]. Оказалось, что у мужчин в возрасте 40–69 лет достоверно чаще, чем у более пожилых пациентов, отмечается большее количество факторов риска, включая злоупотребление алкоголем, состояние алкогольного опьянения в момент травмы, курение, тяжелые физические нагрузки на протяжении жизни, недостаточное потребление кальция с продуктами питания. Кроме того, у многих из них отмечено наличие предшествующих переломов вследствие минимальной травмы, в том числе переломов тел позвонков (38,24%). При лабораторном обследовании были выявлены признаки гипогонадизма (в виде понижения концентрации свободного тестостерона), повышение уровня пролактина и снижение концентрации 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Помимо этого, у мужчин в возрасте 40–69 лет с наличием ППОБ отмечена высокая распространенность различных сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, включая ишемическую болезнь сердца, энцефалопатии различного генеза, хроническую обструктивную болезнь легких и онкологические заболевания. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод, что высокая заболеваемость ППОБ у мужчин в возрасте до 70 лет в Российской Федерации связана с наличием у них большого числа факторов риска ОП и переломов, в первую очередь алкоголизма и курения, а также сопутствующей соматической патологии, что повышает риск падений и переломов [16].

Связь ОП и ревматоидного артрита (РА) не вызывает сомнений, при этом локальный (околосуставной) ОП является важнейшим специфическим рентгенологическим симптомом РА. Вместе с тем развитие системного ОП на фоне РА, его вклад в процесс постменопаузального остеопоротического процесса у женщин, больных РА, не воспринимался так однозначно. В рамках работы, выполненной Ю.В. Барышевой в 2003 г. [17], была выявлена высокая распространенность остеопоротических переломов тел позвонков при рентгеноморфометрической оценке (14,95%) у женщин с РА в постменопаузе по сравнению с контрольной группой. К факторам риска развития системного остеопороза при РА были отнесены: суставной индекс ≥ 7 баллов, амиотрофии ≥ 5 баллов, потребность в частом внутрисуставном введении глюкокортикоидов (ГК; ≥ 5 раз в год), концентрация С-реактивного белка (СРБ) ≥ 3 мг/л, функциональный тест Lee ≥ 20 баллов, наличие ревматоидных узелков и лимфаденопатии, индекс тяжести ≥ 8 баллов, III рентгенологическая ста-

дия, прием преднизолона. При этом протективными факторами в отношении развития ОП являлись параметры, отражающие минимальную степень активности РА, и отсутствие гормональной терапии. Кроме того, наблюдалась достоверная корреляция между рентгеноморфометрическими показателями для позвоночника и кисти, что позволяет считать индекс Хорсмана—Симпсона дополнительным методом диагностики системного ОП у больных РА.

В рамках многоцентровой программы «Глюкост» [18], посвященной анализу проведения профилактики и лечения ОП у пациентов, длительно получающих ГК, было опрошено 348 пациентов, проходивших стационарное лечение в ревматологическом, эндокринологическом, пульмонологическом и гастроэнтерологическом отделениях лечебных учреждений г. Ярославля, с использованием стандартной анкеты. Оказалось, что частота обследования на ОП составила только 17,77%, а препараты для профилактики ОП принимали 50,67% человек, в то время как согласно Российским клиническим рекомендациям [19] эти цифры должны достигать 100%. Лишь 8% пациентов получали патогенетическое лечение, хотя, с учетом только демографических и анамнестических данных, его должны были получать не менее 40% больных. При этом наиболее часто оказались обследованы и получали профилактическое лечение пациенты ревматологического отделения, что говорит о лучшей осведомленности относительно диагностики и профилактики ОП врачей-ревматологов по сравнению с другими специалистами.

В последние годы широко обсуждался вопрос взаимосвязи патогенеза и особенностей развития ОП и ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании А.В. Назаровой [20] было выявлено, что у женщин в постменопаузальном периоде с артериальной гипертензией факторами риска остеопенического синдрома являются возраст, позднее начало артериальной гипертензии, недостаток кальция в диете, низкая масса тела в постменопаузе и в возрасте достижения пиковой костной массы (25 лет). Гинекологический статус таких больных характеризуется поздним началом менструаций и коротким фертильным периодом. Кроме того, наличие гипертрофии левого желудочка оказалось достоверно связано с низкой МПК бедра и позвоночника, а атеросклеротическое поражение сонных артерий является фактором риска переломов любых локализаций. При этом систематическая антигипертензивная терапия способствует сохранению нормальной МПК и оказывает профилактическое влияние в отношении развития остеопоротических переломов позвонков.

Исследование И.В. Новиковой [21], посвященное анализу основных взаимосвязей ОП и атеросклероза, показало, что при остеопении у женщин в постменопаузе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы выявляется достоверное увеличение уровня фактора фон Виллебранда, а при ОП проксимального отдела бедренной кости — концентрации СРБ. При остеопеническом синдроме в целом наблюдалось увеличение концентрации интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ17, а также определена обратная зависимость между концентрацией ИЛ17 и С-терминальными телопептидами. Кроме того, так же как и в предыдущей работе, было отмечено достоверное увеличение толщины комплекса интима—медиа общей бедренной артерии при наличии ОП в проксимальном отделе бедренной кости и периферических переломов в анамнезе.

В настоящее время проводится научная работа по оценке статуса кальция, витамина D и состояния костной ткани у женщин во время беременности и лактации (В.С. Джалатова). Предварительные результаты данного

исследования позволяют говорить о высокой распространенности у беременных женщин дефицита потребления пищевого кальция (<120 мг/сут получали 57%) и гиповитаминоза витамина D (его содержание в сыворотке крови <30 нг/мл имели 63,75% обследованных) [22]. Однако дополнительный прием беременными женщинами кальция достоверно увеличивает его суточное потребление и уменьшает число женщин с гипокальциемией; использование витамина D в дозе ≥ 400 МЕ/сут достоверно повышает уровень 25(ОН)D в сыворотке крови по сравнению с группой женщин, не принимающих добавки [23].

В диссертационной работе Н.В. Коротаева [24], посвященной особенностям и причинам развития низкой МПК у женщин фертильного возраста, была выявлена довольно высокая (23,9%) распространенность снижения МПК в группе здоровых женщин. Между тем снижение МПК ассоциировалось с более низким ростом, уровнем 17 β -эстрадиола и повышенной частотой переломов костей у ближайших родственников. Среди модифицируемых факторов риска наибольшее значение имели низкая масса тела, курение, снижение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови. При этом у женщин со сниженной МПК отмечалось увеличение уровня С-концевых телопептидов на 15%, что свидетельствует о дефекте костного ремоделирования в сторону увеличения остеокласт-опосредованной костной резорбции. Однако в этой группе встречаются также женщины с нормальной и сниженной концентрацией данного маркера, т. е. скорость костной резорбции у молодых пациенток со сниженной МПК может быть различной. Известно, что остеокласты не имеют рецепторов к активатору резорбции — паратиреоидному гормону [25]. Последний стимулирует резорбцию, взаимодействуя с рецепторами остеобластов, которые, в свою очередь, активируют остеокласты, запуская процесс ремоделирования. Увеличение содержания С-телопептида в крови свидетельствует об усилении процесса резорбции, что возможно лишь при нормальной способности остеобластов передавать сигнал, активирующий остеокласты. Низкое содержание С-телопептида означает, по-видимому, дисфункцию клеток, передающих запускаящий резорбцию сигнал, т. е. остеобластов, что лежит в основе снижения МПК при сниженном уровне костной резорбции.

Таким образом, на базе кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета на протяжении многих лет ведется научная работа по изучению различных аспектов, касающихся ОП и связанных с ним переломов. Защищен целый ряд диссертаций, другие исследования продолжаются в настоящее время. Изучение проблемы ОП, вопросов эпидемиологии, патогенеза в аспекте многофакторности его развития, особенностей течения различных видов данного заболевания может стать основой для оптимизации оказания помощи пациентам, создания рекомендаций по своевременной диагностике, профилактике и лечению больных ОП.

Прозрачность исследования

Приведенные в статье исследования не имели спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ, Аникин СГ и др. Частота остеопоротических переломов основных локализаций среди городского населения России. Научно-практическая ревматология. 2001;39(3):75 [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI, Anikin SG, et al. The frequency of osteoporotic fractures among the main locations of Russia's urban population. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(3):75 (In Russ.)].
2. Ершова ОБ. Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопороза: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ярославль; 1998. 36 с. [Ershova OB. *Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika osteoporoza: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk* [Clinical and epidemiological characteristics of osteoporosis: Author. diss. ... Doctor. Med. Sci.]. Yaroslavl'; 1998. 36 p.].
3. O'Neill TW, Roy DK, Finn JD, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis Int*. 2003;14(1):19-26. doi: 10.1007/s00198-002-1317-8
4. Семенова ОБ. Эпидемиологическая характеристика изменений бедренных костей при системном остеопорозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль; 1999. 20 с. [Semenova OV. *Epidemiologicheskaya kharakteristika izmenenii bedrennykh kostei pri sistemnom osteoporoze: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk*. [Epidemiological characteristic changes of femoral bone in systemic osteoporosis: Author. diss. ... Cand. Med. Sci.]. Yaroslavl'; 1999. 20 p.].
5. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7:67-73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3
6. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22:395-411. doi: 10.1007/s00198-011-1713-z
7. Lee YJ, Chua BSY, Howe TS, et al. One-year outcome of hip fracture patients admitted to a Singapore hospital: quality of life post-treatment. *Singapore Med J*. 2007;48(11):996-9.
8. Svensson O, Strömberg L, Ohlen G, Lindgren U. Prediction of the outcome after hip fracture in elderly patients. Huddinge, Sweden: Huddinge University Hospital; 1995.
9. Ершова ОБ, Семенова ОБ, Дегтярев АА. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста. Остеопороз и остеопатии. 2000;(1):9-10 [Ershova OB, Semenova OV, Degtyarev AA. Results of a prospective study of the outcomes of fractures of the proximal femur in the elderly. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2000;(1):9-10 (In Russ.)].
10. Меньшикова ЛВ, Храмцова НЛ, Ершова ОБ и др. Исходы переломов проксимальных отделов бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия. Научно-практическая ревматология. 2002;40(4):11-3 [Men'shikova LV, Khrantsova HL, Ershova OB, et al. Outcomes of fractures of the proximal femur in the elderly and their health and social consequences. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(4):11-3 (In Russ.)].
11. Ershova O, Ganert O, Degtyarev A, et al. Indicators of physical activity and their influence on mortality of patients with hip fractures. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):P609.
12. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int*. 1999;9:242-53. doi: 10.1007/s001980050144
13. Czerwinski E, Kanis JA, Trybulec B, et al. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporos Int*. 2009 Aug;20(8):1363-7. doi: 10.1007/s00198-008-0787-8
14. Tamulaitiene M, Alekna V. Incidence and direct hospitalisation costs of hip fractures in Vilnius, capital of Lithuania, in 2010. *BMC Public Health*. 2012;12:495. doi: 10.1186/1471-2458-12-495
15. Grigorie D, Sucaliuc A, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture in Romania and the development of a Romanian FRAX model. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(5):429-36. doi: 10.1007/s00223-013-9697-7
16. Ершова ОБ, Синицына ОС, Белова КЮ и др. Результаты анализа факторов риска и абсолютного риска переломов (FRAX) у мужчин с переломами проксимального отдела бедра. Остеопороз и остеопатии. 2013;(1):3-6 [Ershova OB, Sinitsyna OS, Belova KYu, et al. Results of the analysis of risk factors and the absolute risk of fracture (FRAX) in men with fractures of the proximal femur. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2013;(1):3-6 (In Russ.)].
17. Барышева ЮВ. Характеристика остеопороза позвоночника у женщин с ревматоидным артритом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль; 2003. 21 с. [Barysheva YuV. *Kharakteristika osteoporoza pozvonochnika u zhenshchin s revmatoidnym artritom: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Characteristics of spinal osteoporosis in women with rheumatoid arthritis: Author. diss. ... Cand. Med. Sci.]. Yaroslavl'; 2003. 21 p.].
18. Федотов СЮ, Ершова ОБ, Дегтярева ЕА и др. Анализ тактики ведения пациентов различного профиля с длительным приемом глюкокортикоидных гормонов в г. Ярославле (в рамках многоцентровой программы «Глюкост»). Тезисы V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета. Остеопороз и остеопатии. 2013;Прил.1:128 [Fedotov SYu, Ershova OB, Degtyareva EA, et al. Analysis of management of different profiles with prolonged use of glucocorticoid hormones in Yaroslavl (under the «Glyukost» multicenter program). Proceedings of V Russian Congress on Osteoporosis and Other Metabolic Diseases of the Skeleton. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2013;Suppl.1:128 (In Russ.)].
19. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». Ярославль: Литера; 2013. 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. *Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u muzhchin i zhenshchin 18 let i starshe»* [Clinical guidelines «Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years and older»]. Yaroslavl': Litera; 2013. 48 p.].
20. Назарова АВ. Остеопенический синдром у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль; 2012. 20 с. [Nazarova AV. *Osteopenicheskii sindrom u zhenshchin s arterial'noi gipertenziei v postmenopauzal'nom periode: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Osteopenic women with hypertension syndrome in postmenopausal women: Author. diss. ... Cand. Med. Sci.]. Yaroslavl'; 2012. 20 p.].
21. Новикова ИВ. Остеопороз и атеросклероз: маркеры активации эндотелия сосудов и провоспалительные цитокины у женщин в постменопаузальном периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль; 2012. 19 с. [Novikova IV. *Osteoporoz i ateroskleroz: markery aktivatsii endoteliya sosudov i provospalitel'nye tsitokiny u zhenshchin v postmenopauzal'nom periode: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Osteoporosis and atherosclerosis: the markers of activation of vascular endothelium and the pro-inflammatory cytokines in postmenopausal women: Author. diss. ... Cand. Med. Sci.]. Yaroslavl'; 2012. 19 p.].
22. Ershova O, Dzhaltova V, Belova K, Svetalkina E. The level of vitamin D in urban pregnant women in the Russian Federation. 6th International conference on Children's Bone Health. Rotterdam; 2013. Vol. 4. P. 64.
23. Джалатова ВС, Ершова ОБ, Охупкин МБ и др. Уровень кальция и витамина D в сыворотке крови беременных женщин в зависимости от количества их использования в составе витаминно-минеральных комплексов. Тезисы V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета. Остеопороз и остеопатии. 2013;Прил.1:83 [Dzhaltova VS, Ershova OB, Okhapkin MB, et al. The level of calcium and vitamin D in the blood serum of pregnant women depending on the amount of their use in the composition of vitamin and mineral supplements. Proceedings of V Russian Congress on Osteoporosis and Other Metabolic Diseases of the Skeleton. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2013;Suppl.1:83 (In Russ.)].
24. Коротаев НВ. Характеристика остеопенического синдрома у женщин фертильного возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль; 2006. 22 с. [Korotaev NV. *Kharakteristika osteopenicheskogo sindroma u zhenshchin fertil'nogo vozrasta: Avtoref. diss. u kand. med. nauk* [Characteristics of osteopenic syndrome in women of child-bearing age: Author. Dis. ... Cand. Med. Sci.]. Yaroslavl'; 2006. 22 p.].
25. Риггс БЛ, Мелтон ЛД 3-й. Остеопороз. Пер. с англ. Москва, Санкт-Петербург: БИНОМ, Невский диалект; 2000. С. 33, 36, 166, 232 [Riggs BL, Melton LD 3rd. *Osteoporoz*. [Osteoporosis]. Moscow, St. Petersburg: BINOM, Nevskii dialekt; 2000. P. 33, 36, 166, 232].

Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика

Антелава О.А.

ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России,
кафедра ревматологии
Института
профессионального
образования, Москва,
Россия
119991 Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Department of
Rheumatology, Institute
of Professional
Education,
I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Moscow, Russia
8, Trubetskaya St.,
Build. 2, Moscow
119991

Контакты: Ольга
Алексеевна Антелава;
antelavao@gmail.com

Contact:
Olga Antelava;
antelavao@gmail.com

Поступила 22.12.15



О.А. Антелава –
сотрудник кафедры ревматологии
Института профессионального
образования ГБОУ ВПО
«Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Классификация идиопатических воспалительных миопатий.
2. Клинико-иммунологические подтипы.
3. Диагностические критерии.
4. Диагностика и дифференциальная диагностика.

В лекции рассматривается проблема редких системных заболеваний соединительной ткани – идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ). Подчеркивается клинико-иммунологическая неоднородность их подтипов, определяющая терапевтическую тактику и прогноз. Представлены диагностические критерии ИВМ. Предлагается алгоритм дифференциальной диагностики, который базируется на исключении фенотипически сходных форм миопатий различного генеза.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные миопатии; полимиозит; дерматомиозит; антисинтетазный синдром; некротизирующая миопатия; миозит с включениями; дифференциальная диагностика миопатий.

Для ссылки: Антелава О.А. Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):191-198.

POLYMYOSITIS/DERMATOMIOSITIS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Antelava O.A.

The lecture considers the problem of rare systemic connective tissue diseases, such as idiopathic inflammatory myopathies (IIMs). It underlines the clinical and immunological heterogeneity of their subtypes, which defines therapeutic tactics and prognosis. The diagnostic criteria for IIMs are given. A differential diagnostic algorithm based on the exclusion of phenotypically similar forms of myopathies of different genesis is proposed.

Key words: idiopathic inflammatory myopathies; polymyositis; dermatomyositis; antisynthetase syndrome; necrotizing myopathy; inclusion body myositis; differential diagnosis of myopathies.

For reference: Antelava OA. Polymyositis/dermatomyositis: differential diagnosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):191-198 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-191-198>

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – группа редких аутоиммунных гетерогенных заболеваний неизвестной этиологии, характеризующихся воспалительным поражением поперечно-полосатой мускулатуры и кожи, а также специфической органной патологией [1, 2].

Клиническая картина ИВМ характеризуется прогрессирующей симметричной мышечной слабостью проксимальных отделов конечностей (что ведет к обездвиженности пациентов), мышц шеи, дисфагией, изменением голоса (назолалией), параорбитальным

отеком, формированием сгибательных сухожильно-мышечных контрактур.

Помимо перечисленных клинических проявлений, общих для ИВМ, наблюдается фенотипическая неоднородность их подтипов, связанная с различными морфологическими и серологическими характеристиками [3], определяющими особенности манифестации, течения и прогноза [4, 5]. Фармакотерапия базируется на применении высоких доз глюкокортикоидов (ГК; ≥ 1 мг/кг/сут) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами. Терапевтическая та-

тика разрабатывается индивидуально в зависимости от подтипа ИВМ.

Классификация

Выделяют четыре основных подтипа ИВМ [6]:

1. **Дерматомиозит (ДМ)**, включая:
 - 1a — классический ДМ, в том числе, возможно, связанный с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) и злокачественными опухолями;
 - 1b — ювенильный дерматомиозит (ЮДМ);
 - 1c — клинический амиопатический ДМ (clinical amyopathic dermatomyositis — CADM).
2. **Полимиозит (ПМ)**, включая:
 - 2a — классический ПМ;
 - 2b — неспецифические или перекрестные (overlap) миозиты, связанные с СЗСТ.
3. **Аутоиммунная некротизирующая миопатия**, связанная с новообразованиями, использованием статинов и СЗСТ.
4. **Спорадический миозит с включениями** (inclusion body myositis — IBM).

В основе подтипов ИВМ лежат различные патогенетические механизмы. Так, при ДМ наиболее существенное значение имеют гуморальные иммунные нарушения, связанные с отложением иммунных комплексов в мелких сосудах, с активацией комплемента и развитием васкулопатии, сопровождающейся воспалительной инфильтрацией скелетной мышцы (преобладают CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты). При ПМ признаки васкулопатии и иммунокомплексного поражения сосудов отсутствуют; воспалительный инфильтрат представлен инвазией CD8+ Т-лимфоцитами не некротизированных мышечных волокон, экспрессирующих человеческий лейкоцитарный антиген HLA I класса [7]. Некротизирующая миопатия характеризуется преобладанием некроза мышечных волокон над воспалительной инфильтрацией [8]. Спорадический миозит с включениями является уникальным сочетанием аутоиммунного воспаления с дегенеративными изменениями. Выявляются вакуолизация и депозиты амилоида в мышечных волокнах [9, 10].

Клинико-иммунологические подтипы

В 80-х годах XX в. доказана ассоциация определенного симптомокомплекса с рядом иммунологических маркеров — миозит-специфических антител, профиль которых является серологическим маркером подтипа ИВМ [11]. Кроме того, в сыворотке больных, страдающих ревматическими заболеваниями, сопровождающимися мышечным повреждением, определяются и миозит-ассоциированные антитела [12–16].

Клинико-иммунологические ассоциации представлены в табл. 1.

Классический дерматомиозит

(подтип с антителами против компонента нуклеосомы — anti-Mi-2) характеризуется проксимальной мышечной слабостью и поражением кожи: эритема с лиловым оттенком в параорбитальной области (рис. 1), пойкилодерматомиозит области декольте (рис. 2), эритемы над пястно-фаланговыми, проксимальными и межфа-

ланговыми суставами кистей, над крупными суставами конечностей (эритема/папулы Готтрона), подкожным кальцинозом, реже — панникулитом. ДМ является наиболее благоприятным подтипом ИВМ с хорошим, как правило, ответом на терапию ГК.

Ювенильный дерматомиозит. У детей ДМ характеризуется, как правило, более острым началом и частыми конституциональными проявлениями. Локализация кожных изменений аналогична таковой при ДМ взрослых, однако может носить более стойкий и выраженный характер. Описана ассоциация с anti-p155/140 и anti-MJ (NXP-2); присутствие последних может быть связано с выраженным кальцинозом.

Клинический амиопатический дерматомиозит характеризуется типичным для ДМ поражением кожи при отсутствии мышечной слабости в течение более чем 6 мес [17]. В случае *гипоамиопатического варианта* ДМ предполагается возможность субклинического поражения мышечной ткани, выявляемого при целенаправленном обследовании маркеров миозита, включая игольчатую электромиографию (и-ЭМГ), биопсию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) мышц. CADM чаще встречается у азиатского населения [18, 19] и ассоциирован с высокой частотой быстропрогрессирующего ИПЛ (13–14%). Позитивность по анти-CADM-140 (MDA5) антителам рассматривается как фактор риска ИПЛ [20].

Таблица 1 Клинический профиль миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител

Антитела	Частота при ИВМ, %	Клинические ассоциации
Миозит-специфические антитела:		
Anti-Mi-2	20–30	Классический ДМ
Anti-CADM-140 (MDA5)	50	ДМ взрослых, миозит-ассоциированное ИПЛ
Anti-SAE	5–8	ДМ взрослых
Anti-p155/140	40–75	ДМ при онкопатологии
	20–25	ДМ взрослых
	30	ЮДМ (без онкопатологии)
Anti-MJ (NXP-2)	25	ЮДМ, тяжелый кальциноз
Anti-t-RNA synthetase:		
anti-Jo1	5–10	АСС
другие	Редко	Высокая частота ИПЛ
Anti-PMS1	Редко	ДМ взрослых
Миозит-ассоциированные антитела:		
Anti-Ro/SSA	19	АСС
Anti-U1RNP	8	СЗСТ
Anti PM/Scl (75 и 100 кДа)	2	ПМ/ССД

Примечание. ИПЛ — интерстициальное поражение легких, АСС — антисинтез-ный синдром, ССД — системная склеродермия.



Рис. 1. Параорбитальный гелиотропный отек



Рис. 2. Пойкилодерматомиозит

Миозит, связанный со злокачественными новообразованиями (онкомиозит), в дебюте болезни практически не отличается от классического ДМ, реже — ПМ [21]. Клиническая манифестация опухоли может наблюдаться одновременно с формированием симптомокомплекса ПМ/ДМ или после него. Однако наличие резистентного к терапии кожного васкулита (в том числе язвенно-некротического; рис. 3), дисфагии и позитивность по anti-p155/140 аутоантителам повышает риск возможного выявления опухоли [22]. Строгого распределения определенных опухолей по частоте не существует. В странах Европы чаще упоминается рак яичников, в азиатской популяции — носоглоточный рак [21, 23].

Антисинтетазный синдром (подтип с антисинтетазными антителами: anti-Jo-1, PL-7, PL-12 и др.) — один из наиболее тяжелых подтипов ИВМ [24, 25]. Кроме мышечной патологии, характерны конституциональные (острое начало, лихорадка, снижение массы тела) и экстрамускулярные проявления: феномен Рейно [26, 27], симметричный ревматоидоподобный неэрозивный артрит, поражение кожи ладоней и пальцев кистей по типу «руки механика». Наличие ИПЛ определяет прогноз болезни [28, 29]. Примечательна фенотипическая вариабельность и внутри АСС [30, 31]. Клиническая картина пациентов, позитивных по anti-PL-12 и anti-PL-7 антителам, в большей степени ассоциирована с тяжелым ИПЛ и высоким риском развития легочной гипертензии, чем с миозитом [32–34].

Позитивность пациентов по anti-SRP антителам (антитела против частиц сигнального распознавания) ассоциируется с тяжелой быстро прогрессирующей **некротизирующей миопатией** (в среднем через 5 мес может наступить обездвиженность) и кардиомиопатией. Данные об особенностях органной патологии отсутствуют [35, 36]. Удовлетворительный инициальный ответ на терапию ГК с последующим развитием частичной стероидорезистентности, а также частые обострения на фоне снижения дозы ГК обуславливают трудности терапевтической тактики, которая

требует раннего подключения иммуносупрессивных препаратов [37, 38].

Определена связь некротизирующей



Рис. 3. Язвенно-некротический васкулит при ДМ



Рис. 4. Амиотрофии мышц предплечья (наблюдение А.Н. Хелковской)

миопатии, развивающейся на фоне приема статинов, с антителами anti-200/100-kd anti-HMG-CoA-редуктазы.

Миозит, ассоциирующийся с системными заболеваниями соединительной ткани. Проксимальная мышечная слабость может присутствовать в клинической картине ССД, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена и системных васкулитов. В целом для перекрестных синдромов характерны: высокая частота феномена Рейно, полиартрита, наблюдается увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и характерные гистологические изменения в мышцах. У больных ПМ/ССД в сыворотках выявляются миозит-ассоциированные РМ/ScI-антитела. Характерно более быстрое развитие положительного эффекта меньших, чем при ПМ/ДМ, доз ГК.

Миозит с включениями занимает обособленное место среди ИВМ, принципиально отличаясь клиническими характеристиками: более медленным прогрессированием слабости (в течение нескольких лет) с вовлечением дистальных отделов конечностей [39, 40], селективностью и асимметричностью поражения определенных групп мышц, более заметной на недоминирующей стороне [41], (рис. 4). Ранняя стадия болезни, как правило, характеризуется вовлечением четырехглавой мышцы бедра [42] и глубоких сгибателей пальцев кистей. Признаки дисфагии наблюдаются у 70% больных [43, 44], однако развиваются значительно медленнее, чем при ПМ/ДМ. Убедительных данных о развитии кардиомиопатии нет [45, 46]. Примечательно, что картина и-ЭМГ представлена сочетанием миопатических и нейропатических потенциалов. Поражение дыхательной мускулатуры является наиболее распространенной причиной смерти [47]. Неблагоприятный прогноз связан с резистентностью к ГК и другим средствам фармакотерапии, эффективным при классических формах ИВМ [41, 42].

Диагностические критерии

Основополагающими диагностическими критериями ПМ/ДМ являются критерии А. Bohan и J.B. Peter 1975 г. [48, 49]:

1. Специфическое поражение скелетной мускулатуры: симметричная слабость проксимальных мышц конечностей, нарастающая в течение нескольких недель — нескольких месяцев.

2. Характерные кожные изменения.

3. и-ЭМГ: уменьшение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляции и положительных острых волн.

4. Гистологические изменения (некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон).

5. Повышение уровней КФК, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и альдолазы.

В 1997 г. I.N. Targoff и соавт. [50] предложили добавить в критерии данные о миозит-специфических антителах. В последние годы разработаны новые критерии ПМ/ДМ [51, 52], однако возможность их применения в клинической практике нуждается в подтверждении.

Диагностика

Ранняя постановка диагноза и оценка наличия/выраженности органной патологии, в первую очередь легочной, способствуют оптимизации фармакотерапии и улучшению прогноза болезни.

Необходимое лабораторно-инструментальное обследование, продиктованное диагностическими критериями ИВМ, включает: определение уровней КФК, ЛДГ, трансаминаз АЛТ и АСТ и альдолазы, а также проведение и-ЭМГ и морфологического исследования проксимальной мышцы.

В редких случаях (чаще при токсическом поражении мышечной ткани) появление миоглобинурии в общем анализе мочи свидетельствует о рабдомиолизе [53].

Для выявления миозит-ассоциированного ИПЛ необходимо проведение компьютерной томографии с высоким разрешением (КТВР) и исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением диффузионной способности легких (ДСЛ).

При КТВР, в зависимости от степени поражения, определяются: нерегулярные линейные тени, кистозные просветления, фокальные очаги снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», утолщение бронхиальных стенок и формирование «сотового легкого» (рис. 5, а). Наиболее выраженные изменения выявляются в базальных и субплевральных отделах (рис. 5, б) [54].

ФВД характеризуется снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и ДСЛ. Слабость дыхательных мышц приводит к снижению общей емкости легких и ФЖЕЛ, максимального экспираторного и инспираторного давления [55] при нормальных ОФВ1, диффузии, а также альвеолярно-артериального градиента по O_2 .

Прогностически неблагоприятно снижение параметров, отражающих силу респираторных мышц (максимальное экспираторное и инспираторное давление) на 30% от нормы, ФЖЕЛ на 55% и ДСЛ на 40%. Снижение ДСЛ ($\leq 50\%$) может быть ассоциировано с развитием легочной артериальной гипертензии [56].

МРТ мышц проксимальных отделов конечностей позволяет определить локализацию и характер мышечной патологии, способствуя опти-

мизации выбора места биопсии. При ПМ/ДМ выраженность симметричного отека *musculus quadriceps* (*vastus lateralis* и *vastus intermedius*) [57] (рис. 6, а) коррелирует с показателями активности заболевания (уровень КФК, данные и-ЭМГ). Жировая инволюция или склероз наблюдаются при хронических ПМ/ДМ, как правило, на фоне ранее проводимой неадекватной терапии (рис. 6, б). МРТ мышц играет важную роль в диагностике спорадического миозита с включениями, для которого характерны селективность и асимметричность поражения [41], затрагивающего в первую очередь *m. quadriceps* (*vastus intermedius* и *vastus medialis*), при интактности *rectus femoris* и задней группы мышц бедра [58, 59]. Кроме того, МРТ позволяет исключить пояснично-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД) [60].

Капилляроскопическое исследование околоногтевого ложа в активный период болезни выявляет увеличение размера капилляров, их дезорганизацию по типу «кустовидных» и неоангиогенез (рис. 7).

Дифференциальная диагностика

Полиморфизм формирования симптомокомплекса болезни и ее течения при различных подтипах ИВМ затрудняет диагностику, что приводит к необоснованной терапии ГК и другими иммуносупрессивными препаратами. Не случайно в классификационных критериях выделены «критерии исключения» (табл. 2) клинически сходных заболеваний, сопровождающихся мышечной слабостью в сочетании с лабораторно-инструментальными маркерами миопатии. Например, эскалация уровня КФК и «мышечные» изменения по и-ЭМГ свидетельствуют о мышечном повреждении и наблюдаются, помимо ИВМ, при чрезмерной физической нагрузке, судорожных синдромах, метаболических миопатиях, эндокринопатиях, мышечных дистрофиях и других миопатологических состояниях.

Объективизация проксимальной мышечной слабости путем мануального мышечного тестирования [61] позволяет дифференцировать ее от общей слабости или утомляемости.

Дифференциальную диагностику следует проводить согласно принципу, представленному на рис. 8.

Таким образом, изучение ИВМ является многоплановой проблемой, что определяется как ее фенотипической неоднородностью, так и сложностью диагностики.

Знание классификационных критериев является важной составляющей своевременной диагностики и, следовательно, определяет более успешную терапевтическую тактику, улучшая прогноз и качество жизни пациентов.

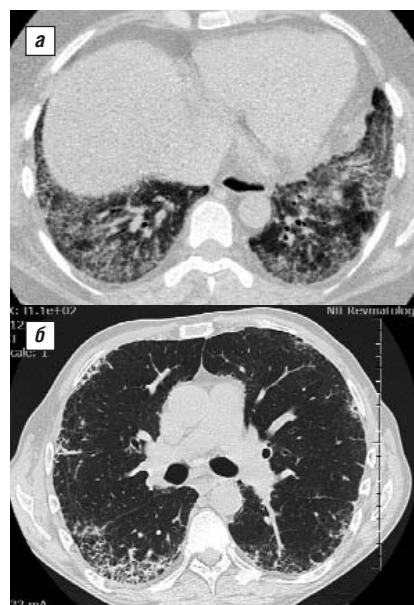


Рис. 5. КТВР больной с АСС (а, б)

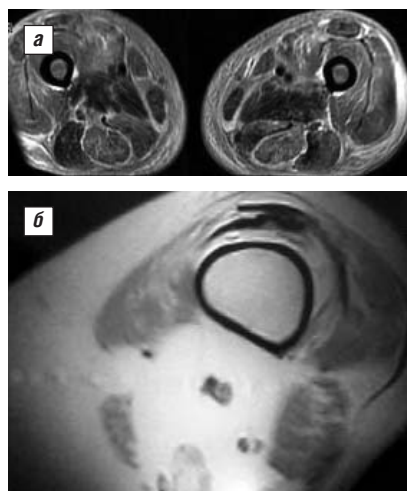


Рис. 6. МРТ бедер. а — симметричный отек мышечной ткани; б — амиотрофия, жировая инволюция



Рис. 7. Широкопольная капилляроскопия (наблюдение Р.Т. Алекперова)

Таблица 2 Классификационные критерии J.E. Hoogendijk, A.A. Amato, 2004 г. [51], European Neuromuscular Centre (ENMC)

Группа критериев	Критерии
1. Клинические	<i>Критерии включения:</i> (a) Начало после 18 лет, в постпубертатном периоде, однако у детей может развиваться ДМ или неспецифический миозит (b) Подострое или постепенное начало (c) Характер слабости: симметричная проксимальная > дистальная. Сгибатели шеи > разгибатели шеи (d) Типичная для ДМ сыпь: гелиотропная периорбитальная эритема; папулы или эритема Готтрона: над проксимальными межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами, эритема на груди и шее (V-знак), в области верхней части спины («шаль») <i>Критерии исключения:</i> (a) Не характерные для ИВМ клинические признаки (см.: Griggs R.C. et al., 1995 [52]): преобладание асимметричной дистальной мышечной слабости (b) Слабость параорбитальных мышц, изолированная дизартрия, слабость мышц разгибателей шеи > сгибателей (c) Токсическая миопатия (например, недавнее применение наркотиков), декомпенсированная эндокринопатия (гипер/гипотиреоз, гиперпаратиреоз), амилоидоз, семейный анамнез по мышечным дистрофиям или проксимальным моторным невропатиям
2. Повышение уровня КФК в сыворотке крови	
3. Другие лабораторные	(a) и-ЭМГ <i>Критерии включения:</i> (I) Спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляции, положительных острых волн или сложных повторяющихся разрядов (II) Уменьшение длительности ПДЕ и снижение их амплитуды <i>Критерии исключения:</i> (I) Миотонические разряды позволяют предположить миотонию/миотоническую дистрофию или каналопатию (II) Высокоамплитудные ПДЕ увеличенной длительности (III) Отсутствие ЭМГ-изменений (b) МРТ: диффузный или пятнистый повышенный сигнал (отек) мышечной ткани в режиме STIR (c) Миозит-специфические антитела в сыворотке
4. Морфологические	(a) Воспалительный инфильтрат (Т-клетки) в эндомизии, окружающий и инвазирующий не некротизированные мышечные волокна (b) CD8+ Т-клетки в эндомизии, окружающие (без достоверной инвазии) не некротизированные мышечные волокна или повсеместная экспрессия HLA I (c) Перифасцикулярная атрофия, инфильтрация воспалительными клетками (d) Отложение мембраноатакующего комплекса в капиллярах, или уменьшение плотности капилляров, или тубулеретикулярные включения в эндотелиальных клетках, или перифасцикулярная экспрессия HLA I (e) Периваскулярная, перимизиальная воспалительная клеточная инфильтрация (f) небольшое количество CD8+ Т-клеточных инфильтратов в эндомизии, которые четко не окружают и не инвазируют мышечные волокна (g) Множество некротизированных мышечных волокон – главная морфологическая черта. Скудные скопления воспалительных клеток периваскулярно, перимизиально или их полное отсутствие. Отложение мембраноатакующего комплекса на эндотелиальной мембране капилляров, но малое количество или отсутствие тубулеретикулярных структур (h) Вакуоли с очерченными краями, «равные» красные волокна, цитохромоксидазонегативные волокна позволяют предположить миозит с включениями (i) Отложение мембраноатакующего комплекса на сарколемме не некротизированных волокон и другие указания на мышечные дистрофии с иммунопатологией
Интерпретация данных	
ПОЛИМИОЗИТ	
Достоверный ПМ	1. Все клинические критерии, за исключением сыпи 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии включения «a, b, c» 4. Мышечная биопсия включает «a» и исключает «c, d, h, i»
Вероятный ПМ	1. Все клинические критерии, за исключением сыпи 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии (1 из 3: «a, b, c») 4. Мышечная биопсия включает «b» и не исключает «c, d, g, h, i»
ДЕРМАТОМИОЗИТ	
Достоверный ДМ	1. Все клинические критерии 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии включения «a, b, c» 4. Критерии биопсии мышц включают «c»
Вероятный ДМ	1. Все клинические критерии 2. Мышечная биопсия «d» или «e», или повышение уровня КФК, или другие лабораторные критерии (1 из 3)
Амиопатический ДМ	1. Типичная для ДМ сыпь (гелиотропная сыпь, «декольте», «шаль», симптом/папулы Готтрона) 2. Биопсия кожи: редукция капиллярной сети, отложение мембраноатакующего комплекса на капиллярах и вдоль дермально-эпидермального соединения, вариабельная кератиноцитная картина мембраноатакующего комплекса 3. Отсутствие мышечной слабости 4. Нормальный уровень КФК 5. Нормальная ЭМГ-картина 6. Биопсия мышц не соответствует вероятному или достоверному ДМ

Группа критериев	Критерии
Возможный ДМ без поражения кожи	1. Все клинические критерии, за исключением сыпи 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии (1 из 3) 4. Мышечная биопсия включает «с» или «d» и исключает все остальные
Неспецифический миозит	1. Все клинические критерии за исключением сыпи. 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии (1–3) 4. Критерии мышечной биопсии включают «е» или «f» и исключают все остальные
Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	1. Все клинические критерии, за исключением сыпи 2. Повышение уровня КФК 3. Другие лабораторные критерии (1 из 3) 4. Мышечная биопсия включает «g» и исключает все остальные



Рис. 8. Диагностический алгоритм осмотра больного с мышечной слабостью

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

- Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Intern Med.* 1989;111:143. doi: 10.7326/0003-4819-111-2-143
- Dalakas M. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(4):219–27. doi: 10.1038/ncprheum0140
- Sarkar K, Miller FW. Autoantibodies as predictive and diagnostic markers of idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2004 Jun;37(4):291–4. doi: 10.1080/08916930410001710839
- Gazeley DJ, Cronin ME. Diagnosis and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2011;3:315–24. doi: 10.1177/1759720X11415306
- Mastaglia FL. Inflammatory muscle diseases. *Neurol India.* 2008;56:263–70. doi: 10.4103/0028-3886.43444
- Van der Kooij AJ, de Visser M. Idiopathic inflammatory myopathies. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:495–512. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00032-1

7. Раденска-Лоповок СГ. Основные разновидности воспалительных миопатий: морфологическая дифференциальная диагностика. Нервно-мышечные болезни. 2011;(1):5-8 [Radenska-Lopovok SG. The main varieties of inflammatory myopathies: morphological differential diagnosis. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2011;(1):5-8 (In Russ.)].
8. Needham M, Fabian V, Knezevic W, et al. Progressive myopathy with upregulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:194-200. doi: 10.1016/j.nmd.2006.10.007
9. Lunberg I, Ulfgren A-K, Nyberg P, et al. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 1997;40:865-74. doi: 10.1002/art.1780400514
10. Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg*. 2009;Psychiat 80:1186-93.
11. Насонов ЕЛ, Штутман ВЗ, Саложин КВ и др. Клинико-иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. Клиническая медицина. 1995;(2):3-8 [Nasonov EL, Shtutman VZ, Salozhin KV, et al. Clinical and immunological heterogeneity of idiopathic inflammatory myopathies. *Klinicheskaya Meditsina*. 1995;(2):3-8 (In Russ.)].
12. Lega JC, Cottin V, Fabien N, et al. Interstitial lung disease associated with anti-PM/ScI or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J Rheumatol*. 2010;37(5):1000-9. doi: 10.3899/jrheum.090652
13. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity*. 2006;39:217-21. doi: 10.1080/08916930600622645
14. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al. Anti-MI-2 antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38:79-83. doi: 10.1080/08916930400022681
15. Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, et al. Anti-JO-1 antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38:73-8. doi: 10.1080/08916930400022640
16. Mahler M, Rajmakers R, Dähnrich C, et al. Clinical evaluation of autoantibodies to a novel PM/ScI peptide antigen. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R704-13. doi: 10.1186/ar1729
17. Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:959-66. doi: 10.1016/0190-9622(91)70153-S
18. Sontheimer RD. A portable digital microphotography unit for rapid documentation of periungual nailfold capillary changes in autoimmune connective tissue diseases. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):539-44.
19. Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May 15.
20. Ghazi E, Sontheimer RD, Werth VP. The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jan-Feb;31(1):128-34. Epub 2012 Nov 22.
21. Антелава ОА. Паранеопластический миозит. Особенности дебюта, клинической картины, течения, стероид-респонсивности. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):181-5 [Antelava OA. The specific features of the onset, clinical picture, steroid responsiveness of paraneoplastic myositis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):181-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-647
22. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100 kd proteins is associated with an immune mediated ecrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2757-66. doi: 10.1002/art.27572
23. So MW, Koo BS, Kim YGC, et al. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2432-5. doi: 10.3899/jrheum.110320
24. Антелава ОА, Тарасова ГМ, Сажина ЕГ и др. Антисинтетазный синдром — наиболее тяжелый подтип полимиозита/дерматомиозита (описание случаев). Современная ревматология. 2009;3(4):54-8 [Antelava OA, Tarasova GM, Sazhina EG, et al. Antisynthetase syndrome is the most severe subtype of polymyositis/dermatomyositis: description of cases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(4):54-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-574
25. Ананьева ЛП, Волков АВ, Смирнов АВ, Антелава ОА. Поражение органов дыхания при системных заболеваниях соединительной ткани. В кн.: Чучалин АГ, редактор. Респираторная медицина: Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. Т. 2. С. 251-68 [Anan'eva LP, Volkov AV, Smirnov AV, Antelava OA. The defeat of the respiratory system in systemic diseases of connective tissue. In: Chuchalin AG, editor. *Respiratornaya meditsina: Rukovodstvo [Respiratory Medicine: A Guide]*. Moscow: GEO-TAR-Media; 2007. Vol. 2. P. 251-68].
26. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:633-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833f1970
27. Антелава ОА, Балабанова РМ, Сажина ЕГ и др. Особенности дебюта и течения антисинтетазного синдрома как наиболее тяжелого подтипа полимиозита/дерматомиозита. Русский медицинский журнал. 2009;21:1443 [Antelava OA, Balabanova RM, Sazhina EG, et al. Features debut and course antisynthetazno-go syndrome as the most severe subtype of polymyositis/dermatomyositis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;21:1443 (In Russ.)].
28. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:175-81. doi: 10.1007/s11926-011-0176-8
29. Антелава ОА, Бондаренко ИБ, Хитров АН, Насонов ЕЛ. Поражение дыхательной системы при полимиозите/дерматомиозите. Русский медицинский журнал. 2008;34(24):1633-7 [Antelava OA, Bondarenko IB, Khitrov AN, Nasonov EL. The defeat of the respiratory system with polymyositis/dermatomyositis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;34(24):1633-7 (In Russ.)].
30. Mileti LM, Strek ME, Niewold TB, et al. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(5):254-5. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181b0e910
31. Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, et al. Clinical manifestations of antisynthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):972-6. doi: 10.1093/rheumatology/kep455
32. Handa T, Nagai S, Kawabata D, et al. Long-term clinical course of a patient with anti PL-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. *Intern Med*. 2005;44(4):319-25. doi: 10.2169/internalmedicine.44.319
33. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody: cohort study and review of the literature. *Chest*. 2009;135(6):1550-6. doi: 10.1378/chest.08-2233
34. Matsushita T, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1012-8.
35. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, et al. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1507-18. doi: 10.1002/art.1780390910
36. Hengstman GJD, Brouwer R, Vree Egberts WTM, et al. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients; myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol*. 2002;249:69-75. doi: 10.1007/PL00007850
37. Hirakata M, Nakamura K, Fuji J, et al. Clinical and immunogenetic features of anti-SRP autoantibodies in Japanese patients. *Arthritis Rheum*. 1995;38:S321.
38. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1361-70. doi: 10.1002/art.1780330908
39. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol*. 1996;40(4):581-6. doi: 10.1002/ana.410400407
40. Barohn RJ, Amato AA. Inclusion body myositis. *Curr Treat Options Neurol*. 2000;2(1):7-12. doi: 10.1007/s11940-000-0019-9

41. Phillips BA, Cala LA, Thickbroom GW, et al. Patterns of muscle involvement in inclusion body myositis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Muscle Nerve*. 2001;24:1526-34. doi: 10.1002/mus.1178
42. Needham M, James I, Corbett A, et al. Sporadic inclusion body myositis: phenotypic variability and influence of HLA-DR3 in a cohort of 57 Australian cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):1056-60. doi: 10.1136/jnnp.2007.138891
43. Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, et al. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology*. 1995;45(7):1302-4. doi: 10.1212/WNL.45.7.1302
44. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, et al. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain*. 1989;112(Pt 3):727-47. doi: 10.1093/brain/112.3.727
45. Rodriguez Cruz PM, Needham M, Hollingsworth P, et al. Sleep disordered breathing and subclinical impairment of respiratory function are common in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:1036-41. doi: 10.1016/j.nmd.2014.08.003
46. Della Marca G, Sancricca C, Losurdo A, et al. Sleep disordered breathing in a cohort of patients with sporadic inclusion body myositis. *Clin Neurophysiol*. 2013;124:1615-21. doi: 10.1016/j.clinph.2013.03.002
47. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, et al. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain*. 2011;134:3167-75. doi: 10.1093/brain/awr217
48. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:403-7. doi: 10.1056/NEJM197502202920807
49. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344-7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
50. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9:527-35. doi: 10.1097/00002281-199711000-00008
51. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2004 May;14(5):337-45. doi: 10.1016/j.nmd.2004.02.006
52. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*. 1995;38(5):705-13. doi: 10.1002/ana.410380504
53. Selva-O'Callaghan A, Fonollosa-Pla V, Trallero-Araguas E, et al. Naïfold capillary microscopy in adults with inflammatory myopathy. *Sem Arthritis Rheum*. 2010a;39:398-404. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.09.003
54. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008;63(1):53-9. doi: 10.1136/thx.2006.069237
55. Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax*. 1983;38(8):616-23. doi: 10.1136/thx.38.8.616
56. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 4: iv18-21. doi: 10.1093/rheumatology/ker311
57. Costa AF, Di Primio GA, Schweitzer ME. Magnetic resonance imaging of muscle disease: A pattern-based approach. *Muscle Nerve*. 2012;46:465-81. doi: 10.1002/mus.23370
58. Cox FM, Reijnierse M, van Rijswijk CS, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1153-61. doi: 10.1093/rheumatology/ker001
59. Tasca G, Monforte M, De Fino C, et al. MRI pattern recognition in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2015;52(6):956-62. doi: 10.1002/mus.24661
60. Dion E, Cherin P, Payan C, et al. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2002;29:1897-906.
61. Антелава ОА, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. Научно-практическая ревматология. 2007;45(1):59-62 [Antelava OA, Nasonov EL. Modern methods of evaluation activity and damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(1):59-62 (In Russ.)].

Вопросы для самоконтроля

1. Отличительным признаком миозита с включениями является:
 - А. Поражение проксимальных отделов мышц
 - Б. Вовлечение преимущественно дистальных отделов мышц
 - В. Язвенно-некротический васкулит
 - Г. Симметричность поражения
 - Д. Высокие значения КФК
2. Основной морфологической характеристикой ДМ является:
 - А. Комплемент-зависимая микроангиопатия, ведущая к разрушению капилляров
 - Б. Множественные очаги воспаления в эндомизии, где выявляются CD8+ Т-клетки
 - В. Накопление β-амилоида и его предшественников в мышечных волокнах
 - Г. Рыхлые красные фибриллярные структуры с большим количеством митохондрий и отсутствием ДНК
 - Д. Инфильтраты из макрофагов при отсутствии Т-клеток
3. Наиболее благоприятен прогностически:
 - А. Миозит с включениями
 - Б. Миозит с SRP-антителами
 - В. Некротизирующая миопатия
 - Г. ДМ с антителами Mi-2
 - Д. АСС
4. Конституциональные проявления (лихорадка, снижение массы тела, повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка) наиболее характерны для:
 - А. ЮДМ
 - Б. ПМ
 - В. ДМ у взрослых
 - Г. Прогрессирующих мышечных дистрофий
 - Д. Миозита с включениями
5. К антисинтетазным антителам относятся:
 - А. anti-Mi-2
 - Б. anti-SRP
 - В. anti-PL-12
 - Г. anti-U1-RNP
 - Д. anti-200/100-kd анти-HMG-CoA-редуктаза
6. Наиболее тяжелым экстрамышечным поражением, характерным для ПМ/ДМ, является:
 - А. Поражение почек
 - Б. Поражение глаз
 - В. Поражение суставов
 - Г. Поражение ЦНС
 - Д. Фиброзирующий альвеолит

Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов

Галушко Е.А., Гордеев А.В.

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

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

Контакты: Елена Андреевна Галушко;
egalushko@mail.ru

Contact:
Elena Galushko;
egalushko@mail.ru

Поступила 08.02.16



Е.А. Галушко – заведующая учебно-методическим отделом с центром информационных технологий, докт. мед. наук



А.В. Гордеев – ведущий научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления, докт. мед. наук

В настоящее время созданы предпосылки для изменения научного взгляда на этиологию и патогенез спондилоартритов (СпА). Важная роль отводится нарушению функционирования и целостности так называемых барьерных органов, выстраивающих защиту человека между его внутренней и внешней средой. Современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза СпА позволяют ревматологам выдвинуть гипотезу о концепции «болезни барьерного органа» как доклинической стадии развития заболеваний, входящих в группу СпА. Существуют основания предполагать, что в этом процессе задействованы индивидуальные генетические и иммунные факторы, приводящие к повреждению поверхностного эпителия слизистых оболочек и эпидермиса, который служит первым защитным барьером врожденного иммунитета и находится в контакте с чрезвычайно большим количеством микроорганизмов (микробиомом) и с патоген-ассоциированными молекулярными структурами. Микробиом может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем изменений состава микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишеней иммунологической дисрегуляции.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; микробиом; псориаз; воспалительные заболевания кишечника.

Для ссылки: Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):199-205.

THE CONCEPT OF BARRIER ORGAN DISEASE IN THE PATHOGENESIS OF SPONDYLOARTHRITIS

Galushko E.A., Gordeev A.V.

There have been now prerequisites for changing the scientific view of the etiology and pathogenesis of spondyloarthritis (SpA). An important role is assigned to the dysfunction and disintegration of the so-called barrier organs that make protection of man between his internal milieu and the environment. An update on cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of SpA permits rheumatologists to offer a hypothesis of the concept of barrier organ disease as a preclinical stage of the diseases included in the SpA group. There is reason to think that this process involves individual genetic and immune factors leading to damage of the superficial epithelium of the mucosal membranes and epidermis that serves as the first protective barrier for innate immunity and is in contact with huge numbers of microorganisms (a microbiome) and with the pathogen-associated molecular patterns. The microbiome may affect the pre-clinical phase of the disease in several ways, including those to change the composition of the microflora (dysbiosis) and to act as targets for immunological dysregulation.

Key words: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; microbiome; psoriasis; inflammatory bowel diseases.

For reference: Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):199-205 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-199-205>

Несомненный и оправданный интерес исследователей к изучению проблемы расшифровки молекулярно-клеточных механизмов иммуновоспалительного патогенеза рев-

матических заболеваний (РЗ) не угасает в последнее десятилетие. И это не случайно, поскольку со временем стало очевидным, что понимание событий доклинического периода

течения болезни имеет фундаментальное значение для формирования научно обоснованных подходов к профилактике, ранней диагностике и персонализированному лечению широкого спектра потенциально смертельных РЗ, к числу которых относятся и спондилоартриты (СпА) [1–3].

Как показывают современные научные разработки в области молекулярно-клеточных технологий, иммунологии и генетики, доклиническая стадия болезни состоит из нескольких этапов. К ним относятся период генетического риска, воздействия факторов окружающей среды, а затем возникновение бессимптомной аутоиммунной реакции с развитием неспецифических клинических симптомов (таких как субклиническое воспаление кишечника, феномен Кебнера, мукостаз и т. д.), приводящих к дальнейшей активации системного иммуновоспалительного ответа и, в конечном итоге, формированию окончательных специфических клинических проявлений заболевания, входящих в диагностические критерии [4–6].

Этиология большинства системных аутоиммунных заболеваний до сих пор остается неизвестной. Однако проведенные в последние годы исследования указывают на то, что доклинический период системной аутоиммунной реакции связан с нарушением регуляции иммунных взаимодействий с синантропной микрофлорой. Она может играть ключевую роль в развитии доклинического периода течения болезни, при котором молекулярные, субклеточные или клеточные изменения в полной мере могут компенсироваться [7–9]. Появление первых неспецифических клинических признаков, пусть даже незначительных, свидетельствует об истощении компенсаторно-приспособительных механизмов и начале формирования периода развернутых клинических проявлений болезни.

Микробиом человека

Существует пять основных биотопов человека, которые обильно населены различными видами микробов: кишечник, полость рта, дыхательные пути, кожный покров и мочеполовая система. Термином «микробиом» обозначается совокупность всей микрофлоры человека. Считается, что 29% всех микробов, которые сосуществуют с человеком, находятся в кишечнике [10–12].

В 2001 г. возникло новое направление в науке — метагеномика, — занимающееся изучением метагенома человеческого организма (сравнение генетического материала бактериальных сообществ организмов людей разного возраста, пола и состояния здоровья) [13, 14]. В основе данной теории человек рассматривается как «суперорганизм», который обладает совокупностью генов — не только своих собственных, но и тех геномов микробиоты, которые обитают на теле и в теле человека. Эти микроорганизмы содержат тысячи генов, отсутствующих у человека, но влияющих на его жизнедеятельность. Традиционное секвенирование геномов (расшифровка нуклеотидных последовательностей в молекулах ДНК) полагается на культивируемые клоны культур, в то время как метагеномика исследует набор всех ДНК, находящихся в среде. Поэтому речь идет не об одном многоклеточном организме, где каждая клетка имеет один и тот же набор генов, а о множестве одноклеточных организмов с разными наборами генов [15].

Первые результаты работы международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project — HMP), являющегося логическим развитием проекта «Геном человека» [16, 17], показали, что в определенных био-

топах разные виды микробов отвечают за аналогичные процессы. Возможно, это изменит взгляд ученых на классическую модель «Один микроб — одна болезнь», в которой ответственность за возникновение конкретного заболевания возлагается на одного представителя прокариотов.

К настоящему времени наиболее изучена микрофлора кишечника. По современным представлениям, все человечество условно разделено на три основных энтеротипа микробиома в зависимости от преобладания в нем *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus* [18, 19]. Важно отметить, что качественный состав микрофлоры тесно связан с возрастом человека, его генетическими особенностями, местом проживания и влиянием различных лекарств. У взрослого человека при здоровом образе жизни и сбалансированном питании энтеротип уникален и остается в стабильном состоянии [20].

Микробиом играет важную роль в поддержании гомеостаза кишечника, обеспечивая три важнейшие функции: метаболическую, защитную (иммунитет организма носителя) и алиментарную (участие в обеспечении функций иммунной системы, влияние на дифференциацию и рост клеток). В норме взаимодействие между бактериями кишечника и макроорганизмом носителя является симбиотическим [12, 19].

Результаты проекта Европейского консорциума MetaHIT, занимающегося расшифровкой генома бактерий желудочно-кишечного тракта, позволяют производить дальнейшие исследования взаимосвязей этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа [21]. Получены новые данные, свидетельствующие, что микробиом может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем отклонения в разнообразии и составе микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишенной иммунологической дисрегуляции [3, 22].

Появились новые доказательства, свидетельствующие в поддержку теории, что измененная синантропная микрофлора является фактором инициации и поддержания хронического воспаления при таких заболеваниях, как псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и СпА [8, 9, 23–26].

Микробиом кишечника и спондилоартриты

Несмотря на разработку и широкое внедрение концепции ранней диагностики недифференцированных форм СпА, основанной на классификационных критериях Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS), заболевания из группы СпА по-прежнему представляют нерешенную серьезную проблему для клинической практики и относятся к наиболее дискуссионным разделам ревматологии [27, 28].

При СпА, характеризующихся многогранностью клинической картины, наличием перекрестных форм и протекающих с периодами обострения и ремиссий, каждый пик обострения имеет свою доклиническую и послеклиническую фазы, связанные с активной деятельностью компенсаторно-приспособительных механизмов. Поэтому не случайно такие заболевания, как псориаз, ВЗК, увеиты, могут задолго предшествовать возникновению основных клинических (осевых и периферических) проявлений СпА [29].

По современным представлениям, в основе патогенеза СпА лежит сложное сочетание генетически детерминированных (система HLA, полиморфизм генов цитоки-

нов и др.) и приобретенных (включая эпигенетические) дефектов, «дисбаланс» иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды — инфекции, нарушение микробиома кишечника, курение и др. Роль кишечника в патогенезе всех заболеваний, входящих в группу СпА, приобретает ключевое значение [30–32]. Выявлены нарушения практически во всех звеньях иммунной системы кишечника: начиная от барьерных функций эпителия и распознавания антигена, передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами, презентации антигена HLA и заканчивая нарушением функционирования моноцитов-макрофагов, Т- и В-лимфоцитов [30, 33].

С развитием метода секвенирования были проведены ряд исследований по изучению отклонений в разнообразии микрофлоры кишечника у больных анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА), псориазом и ВЗК с внекишечными проявлениями [9, 23, 26, 34–36].

Наиболее ярко влияние дисбиоза на развитие болезни было показано на примере ВЗК, при которых выявляются антимикробные антитела к микроорганизмам-комменсам: *Saccharomyces erevisiae* (ASCA), *Escherichia coli* (Omp-C), *Pseudomonas fluorescens* [37], флагеллину из кластридий (Cbir) и эпитомам углеводов (ALCA, ACCA). Обращает на себя внимание тот факт, что антитела к Cbir ассоциированы не только с болезнью Крона тонкой кишки [38], но также определяются при энтеропатическом варианте СпА и у части больных АС даже без клинического поражения кишечника [24, 33].

Состав кишечной микрофлоры у больных с классическим вариантом АС, по сравнению со здоровой популяцией, также значительно отличается и характеризуется дисбиозом с увеличением количества бактерий пяти семейств: *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae*, а также с уменьшением числа *Veilonellaceae* и *Prevotellaceae* [25]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства роли конкретных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus*) в патогенезе АС [34, 38, 39]. Полученные данные весьма противоречивы и ставят под сомнение классическую модель изучения роли микроорганизмов: «Один микроб — одна болезнь».

Аналогичная ситуация складывается с ПсА и псориазом. Гипотезу о влиянии микроорганизмов на патогенез псориаза рассматривают с 1955 г. [40]. Продолженные в последние годы исследования показали, что у больных псориазом биоразнообразие кожи на ее здоровых участках больше, чем на участках, пораженных болезнью. Показано, что в очагах псориаза повышено количество *Streptococcus* и *Propionibacterium* [26]. И хотя не удалось выявить конкретного этиологического бактериального агента, были определены три микробные совокупности, связанные с развитием кожного псориаза, а именно: протеобактерии, актинобактерии и фирмикуты [41]. При ПсА микрофлора кишечника, так же как и у больных с кожным псориазом, оказалась менее разнообразной по сравнению со здоровой популяцией. Однако только у пациентов с ПсА имелись черты, характерные для больных с ВЗК. Выявленный дисбиоз кишечника был связан с пониженным содержанием бактерий трех семейств: *Akkermansia*, *Ruminococcus* и *Pseudobutyrvibrio* [23, 35].

Механизмы появления этих измененных микробных сообществ (дисбиоза) при СпА остаются не до конца ясными. Есть обоснованные предположения, что в этом процессе задействованы индивидуальные генетические и иммунные факторы, приводящие к повреждению поверхностного эпителия слизистых оболочек и эпидермиса, являющегося первым защитным барьером врожденного иммунитета и находящегося в контакте с чрезвычайно большим количеством микроорганизмов (микробиомом) и их патоген-ассоциированными молекулярными структурами (pathogen-associated molecular pattern — PAMP) [8, 9, 42].

Механизмы повреждения эпителиального барьера

Известно, что спектр иммунных ответов в отношении факторов окружающей среды (микробов, чужеродных белков и т. д.) условно можно разделить на три типа — это неспецифическая резистентность, врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет, которые так или иначе связаны между собой, но имеют определенную специфичность. В исследованиях последнего десятилетия предполагается, что не только ВЗК, псориаз, но и СпА являются заболеваниями с активированным врожденным иммунитетом, который обеспечивает ранний неспецифический ответ, опосредуемый барьерной функцией эпителия [1, 4, 5, 23, 35, 43].

Основная роль врожденного иммунитета состоит в распознавании PAMP, синтезе антибактериальных пептидов (дефенсинов) и хемокинов, организации воспалительного ответа для изоляции патогенов, их выведения, усиления апоптоза и активации специфического адаптивного иммунитета, обеспечивая ответ на повторное внедрение патогенов [44, 45].

Эффекторная функция врожденного иммунитета неспецифична, но благодаря стимулирующей активности врожденных иммунных реакций сформировавшийся адаптивный иммунитет, в свою очередь, способен активировать клетки врожденной иммунной системы [46].

Первые этапы взаимодействия с патогенами и активация воспалительного процесса стали понятными в результате открытия молекулярных структур распознавания различных типов микроорганизмов — паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRR) [45]. К ним относят трансмембранные Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR), а также внутриклеточные NOD-подобные рецепторы (NOD like receptors — NLR), входящие в систему CATERPILLER и обеспечивающие у здоровых людей «первую линию обороны» против патогенных микроорганизмов с поддержанием баланса между местным иммунным ответом и микробиомом [47, 48]. Эти рецепторы представляют собой структуры, закодированные в геноме человека.

В норме ингибиторные молекулы, такие как Tollip, PPAR-γ, SIGIRR или TIR8, A20, интерлейкин 10 (ИЛ10), интерферон α/β, трансформирующий фактор роста β (ТФРβ), ингибиторы циклооксигеназы 2 и др., подавляют провоспалительные механизмы, ассоциированные с функциями TLR и NLR, блокируя избыточные воспалительные реакции по отношению к аутологичной микрофлоре (дисбиозу), с развитием обратимого локального иммунного ответа [49, 50]. Поэтому в нормальных условиях отсутствует реакция на резидентную кишечную микрофлору и экспрессия в эпителиальных клетках PRR снижена или не является.

В последнее время одно из центральных мест в патогенезе СПА, псориаза и ВЗК отводят именно системе TLR [7]. Она включает экзогенные (липополисахариды, гликолипиды, липопротеины, флагеллин, ДНК бактерий и РНК вирусов) и эндогенные лиганды (фибронектин, дефенсины и др.), сами рецепторы (гены, кодирующие TLR, мРНК, белок), молекулы, осуществляющие трансдукцию сигнала (адаптерные белки), а также эффекторные молекулы, вырабатываемые в результате активации TLR и опосредующие их дальнейшие эффекты [31, 48, 49].

Все TLR используют одинаковую принципиальную схему передачи активационного сигнала в ядро. После связывания с лигандом рецептор привлекает один или несколько адапторов (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF), которые обеспечивают передачу сигнала с рецептора на каскад серин-треониновых киназ. Последние вызывают активацию факторов транскрипции ядерного фактора каппа-В (NF-κB), активатор протеина 1 (AP1), интерфероновые регуляторные факторы — IRF3, IRF5 и IRF7, — которые транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию генов-мишеней, с последующей продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, активацией и миграцией клеток врожденной и адаптивной иммунной системы в слизистую оболочку кишечника [6, 7, 51].

В ряде исследований показано, что в толстой кишке больных СПА с субклиническим воспалением кишечника количество дендритных клеток, экспрессирующих TLR2 и TLR4, увеличивается соответственно в 2,5 и 5 раз [32, 52]. Аналогичные изменения наблюдаются и в области псориазических папул и бляшек, где не только повышена экспрессия TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR9, но и изменена локализация TLR2 и TLR4 по сравнению со здоровой кожей [53]. Подобные изменения TLR могут быть связаны с нарушением «проницаемости» эпителиального барьера и с необходимостью усиления локального иммунного ответа [47, 54].

Подобно TLR, функциональная важность NOD-сигналов, входящих в NLR-систему, также была выявлена у пациентов со СПА. Открытие в 2001 г. нуклеотид-связывающего олигомеризующего домена, содержащего белок 2 (NOD2) и входящего в NLR-систему, явилось одним из первых доказательств важности микробно-слизистых взаимодействий в нарушении барьерных функций эпителия [55]. В кишечнике NOD2 экспрессируется в клетках Панета, которые продуцируют антимикробные пептиды (дефенсины) и лизоцим, высвобождающиеся в полость кишки и обеспечивающие физико-химические функции эпителиального барьера. CARD15 (caspase recruitment domains)/NOD2 является внутриклеточным рецептором мурамилдипептида, структуры пептидогликана стенки бактерий [53, 56]. Белок NOD2 выполняет в кишечном эпителии защитную антибактериальную функцию [19]. Проведенные исследования выявили различную степень влияния полиморфных вариантов гена *NOD2/CARD15* на восприимчивость не только к болезни Крона, но и к псориазу, хронической обструктивной болезни легких и энтеропатическому СПА [57]. Также генные мутации *NOD2/CARD15* были найдены и в некоторых случаях раннего начала саркоидоза, при синдроме Блау, характеризующемся гранулематозным воспалением с клиническими проявлениями артрита, увеита и поражением кожных покровов [9].

С другой стороны, в популяции больных с классическим вариантом АС (соответствующим модифицирован-

ным Нью-Йоркским критериям) этот ген не обнаруживается [58]. Данный факт предполагает наличие других генов чувствительности, ответственных за распознавание бактериальных лигандов [33, 58, 59], к которым может относиться ген, связанный с аутофагией, — *ATG16L1* (autophagosome-related proteins). Следует обратить внимание, что аутофагия рассматривается как один из центральных механизмов антибактериальной резистентности организма. У больных АС мутации в генах и снижение экспрессии белков аутофагии ведут к дисфункции собственно аутофагии и к дефекту киллинга бактерий, нарушению процессинга и презентации антигенов в дендритных клетках, которая предрасполагает к неадекватному ответу организма на микроорганизмы-комменсалы, а следовательно, и хроническому воспалению [33, 59]. Кроме того, аутофагия участвует в гомеостазе клеток Панета [60]. Показано, что у больных АС отмечается дисфункция клеток Панета, представляющих собой важный компонент ранних изменений в иммунной защите и характеризующих стадии субклинического воспаления кишечника с нарушением секреции дефенсинов [61, 62]. При остром субклиническом воспалении кишечника у больных АС наблюдается недостаточность выработки дефенсинов, а при хроническом — гиперсекреция этих антимикробных пептидов. Интересно, что при высокой активности болезни Крона дисфункция клеток Панета также приводит к уменьшению синтеза дефенсинов [62].

Судя по изложенным выше данным, дефекты функции рецепторов врожденной иммунной системы приводят к формированию первой фазы патологического процесса — возникновению острого воспаления кишечника с нарушением микробиома [32, 63]. Некоторые бактерии не погибают внутри макрофагов и приводят к развитию дисбиоза кишечника с формированием постоянного хронического воспаления его слизистой оболочки, опосредованно вызывая избыточную активацию Th17-клеток с дисбалансом Т-регуляторных клеток, которые могут рассматриваться как вторичное событие, направленное на компенсацию дефекта врожденного иммунитета [64, 65].

Одним из контролирующих механизмов является синтез провоспалительных и/или противовоспалительных цитокинов, функция которых заключается в ограничении продолжительности и степени воспалительного процесса для поддержания нормального уровня гомеостаза [66]. Интенсивность синтеза цитокинов может быть генетически обусловлена. Специфическое взаимодействие PRR с их лигандами через NF-κB инициирует активацию, прежде всего плейотропного цитокина фактора некроза опухоли α (ФНОα), являющегося одним из трех ведущих провоспалительных цитокинов (наряду с ИЛ1 и ИЛ6) [67, 68]. Его синтез запускается сразу после активации многих рецепторов врожденного иммунитета (в частности, TLR) [68, 69].

Хорошо известно, что биологическая активность ФНОα опосредуется связыванием его со специфическими мембранными рецепторами клеток-мишеней [70]. Рецептор I типа (ФНО-PI) с молекулярной массой 55 кДа экспрессируется почти всеми типами клеток организма и опосредует преимущественно воспалительные и цитотоксические эффекты ФНОα. Характерной особенностью ФНО-PI является наличие на С-конце так называемого домена смерти (death domain — DD), вовлеченного в ФНО-опосредованный апоптоз [71].

Рецептор II типа (ФНО-PII) с молекулярной массой 75 кДа экспрессируется главным образом клетками крови,

лимфоидными и эпителиальными клетками и участвует в реализации пролиферативных процессов [72]. Связывание ФНО α с его рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1, JNK и др.), которые в свою очередь регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Кроме того, ФНО α индуцирует клеточный апоптоз посредством каспаза-зависимых механизмов [73]. ФНО α оказывает воздействие на эндотелиальные клетки, нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, синовиоциты и многие другие клетки организма человека, что обуславливает разнообразие клинических проявлений его действия [69, 74, 75].

Гиперсекреция ФНО α в макрофагах может быть связана с широким спектром стимулов. С одной стороны, повышенный синтез является ответом на антигенную стимуляцию, вызванную бактериями, вирусами, иммунными комплексами, с другой — самих цитокинов (например, ИЛ17, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона γ и др.), гипоксии и механического микроповреждения. Кроме того, ФНО α стимулирует секрецию других провоспалительных интерлейкинов (ИЛ1, ИЛ2, ИЛ17), а также может оказывать ингибирующий эффект на противовоспалительные регуляторные механизмы (ИЛ10, простагландины, глюкокортикоиды) с дальнейшим развитием цитокинового «шторма» и формированием системного хронического воспаления. Также ФНО α активирует коагуляцию, увеличивая молекулярную адгезию эндотелия лейкоцитов и тромбоцитов, в результате чего образуются микротромбы в сосудах микроциркуляторного русла. При этом повышается проницаемость сосудистой стенки [69, 75, 76]. Не случайно в раннем неспецифическом ответе большое значение придается эндотелиальным клеткам сосудов, а ремоделирование кровеносных и лимфатических сосудов является одним из ключевых компонентов патологического процесса при заболеваниях, связанных с вовлечением барьерных органов, включая не только СпА, псориаз, ВЗК, но и астму, хронический бронхит, хроническую обструктивную болезнь легких [77].

Таким образом, недостаточность функционирования любого из компонентов врожденного иммунного ответа (TLR, NOD-рецепторов, клеток — естественных киллеров и др.) с формированием дефекта барьерных органов (кишечник, кожа) вызывает ряд последовательных молекулярных и клеточных взаимодействий, которые ведут к активации Th17-клеток, являющейся ключевым компонентом патогенеза всех заболеваний из группы СпА [30, 65].

Заключение

Изложенные выше данные создают предпосылки для изменения научного взгляда на этиологию и патогенез СпА, в которых важная роль отводится именно нарушению функционирования и целостности так называемых барьерных органов, выстраивающих защиту человека между его внешней и внутренней средой.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230-7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for

Следует отметить, что впервые термин «барьерный орган» был предложен гастроэнтерологами в 2005 г. [78] при анализе различных фенотипов болезни Крона. В дальнейшем этот термин стал широко использоваться дерматологами при описании патогенетических механизмов не только псориаза, но и других заболеваний кожи (атопический дерматит, болезнь Гансена, кандидоз кожи и др.) [53]. Такое совпадение не случайно, поскольку клинический опыт ведения пациентов с ВЗК и с псориазом уже давно показал, что эти диагнозы могут быть сопутствующими, а эпидемиологические исследования продемонстрировали значительное увеличение частоты как псориаза при ВЗК, так и ВЗК при псориазе по сравнению с популяцией [79].

Современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза СпА позволяют ревматологам выдвинуть гипотезу о концепции «болезни барьерного органа» как доклинической стадии развития заболеваний, входящих в группу СпА, в основе которой лежит нарушение иммунной толерантности к аутологичной синантропной микрофлоре у генетически предрасположенных лиц.

Формированию этой гипотезы способствовали также эпидемиологические исследования и данные регистров больных со СпА с разной длительностью и различными стадиями болезни, которые показали разнообразие фенотипических вариантов [29, 80–83]. Кроме того, такие клинические проявления с нарушением целостности «барьерных органов», как хроническое воспаление кишечника, феномен Кебнера, не входящие в классификационные критерии СпА, могут служить основой для определения потенциальных фенотипов болезни. Следует также помнить, что отдельные клинические признаки и даже развитие классической картины АС могут появиться и при ряде других заболеваний, не относящихся к СпА: саркоидозе, синдроме Блау, болезни Такаyasу и, особенно, заболеваниях кишечника: болезни Уиппла, так называемом синдроме слепой петли кишечника (jejunoileal bypass), амебиазе, жирардиазе [78].

Возможно, для ревматологов дальнейшее изучение гипотезы о концепции «болезни барьерного органа» позволит не только ответить на многие дискуссионные вопросы, связанные со СпА, но и найти новые возможности для персонализированного подхода к лечению больных с недифференцированными формами СпА (как аксиальными, так и периферическими), а также улучшить методы ранней диагностики и профилактики этой группы тяжелых и социально значимых 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.

- researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):230-7 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
- Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Протеомные исследования в ревматологии. Научно-практическая

- ревматология. 2012;50(6):56-62 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Proteomic studies in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):56-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1295
3. Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov;40(4):569-80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001
4. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN, et al. The resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):59-66. doi: 10.1038/nri3362
5. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382:797-808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
6. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *New Engl J Med*. 2011;365:1612-23. doi: 10.1056/NEJMr1100030
7. Kuhn KA, Pedraza I, Demoruelle K. Mucosal immune responses to microbiota in the development of autoimmune disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014;40:711-25. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.013
8. Kriegel MA. Self or non-self? The multifaceted role of the microbiota in immune-mediated diseases. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):119-21. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.010
9. Costello ME, Robinson PC, Benham H, Brown MA. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Apr;29(2):202-12. doi: 10.1016/j.berh.2015.08.001
10. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-20. doi: 10.1126/science.1104816
11. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14. doi: 10.1038/nature11234
12. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65. doi: 10.1038/nature08821
13. Clarridge III JE. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(4):840-62. doi: 10.1128/CMR.17.4.840-862.2004
14. Huse SM, Dethlefsen L, Huber JA, et al. Exploring microbial diversity and taxonomy using SSU rRNA hypervariable tag sequencing. *PLoS Genet*. 2008;4(11):e1000255. doi: 10.1371/journal.pgen.1000255
15. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet*. 2013;29:51-8. doi: 10.1016/j.tig.2012.09.005
16. Group TNHW, Peterson J, Garg S, et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317-23. doi: 10.1101/gr.096651.109
17. Caporaso JG, Lauber C, Costello E, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol*. 2011;12(5):R50. doi: 10.1186/gb-2011-12-5-r50
18. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80. doi: 10.1038/nature09944
19. Koren O, Knights D, Gonzalez A, et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002863
20. Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):154-62. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.016. Epub 2015 May 6.
21. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, et al. Rethinking «enterotypes». *Cell Host Microbe*. 2014;16(4):433-7. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.013
22. Ruff WE, Kriegel MA. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol Med*. 2015 Apr;21(4):233-44. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006
23. Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2015;159(2):134-42. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.001
24. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity*. 2014;40:843-54. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.013
25. Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2014 Nov 21. doi: 10.1002/art.38967. [Epub ahead of print].
26. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One*. 2008; Jul 23;3(7):e2719. doi: 10.1371/journal.pone.0002719
27. Эрдес ШФ. Является ли псориазический артрит действительно псориазическим? Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):678-81 [Erdes SF. Is psoriatic arthritis really psoriatic? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):678-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-678-681
28. Lekpa FK, Wendling D, Claudepierre P. Spondyloarthritis: criteria, limitations, and perspectives throughout history. *Joint Bone Spine*. 2014;18(6):759-65. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.017
29. Wendling D, Claudepierre P, Prati C, Dougados M. Spondyloarthritis: A concept or a disease? *Joint Bone Spine*. 2015;82(6):387-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.06.006
30. Насонов ЕЛ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299-307 [Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299-307 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307
31. Jacques P, van Praet L, Carron P, et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):569-82. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012
32. Schaeferbeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):349-52. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.02.005
33. Van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202135
34. Costello M-E, Ciccio F, Willner D, et al. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(3):686-91. doi: 10.1002/art.38967
35. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheum*. 2015;67(1):128-39. doi: 10.1002/art.38892
36. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24. doi: 10.1038/nature11582
37. Quinton JF. Anti-saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42:788-91. doi: 10.1136/gut.42.6.788
38. Targan SR. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:2020-8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.046
39. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella the evidence. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):858-64. doi: 10.1007/s10067-006-0488-7
40. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992;128:39-42. doi: 10.1001/archderm.1992.01680110049004
41. Castellino M, Eyre S, Upton M, et al. The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: challenges and opportunities offered by recent technological advances. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:777-84. doi: 10.1093/rheumatology/kt319
42. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157:121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
43. Abreu MT, Fukata M, Breglio K. Innate immunity and its implications on pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: Targan SR, Shanahan F, Karp LC, eds. Inflammatory bowel disease. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.;2010. P.64-81.

44. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449:564-9. doi: 10.1038/nature06116
45. Sato S, St-Pierre C, Bhaumik P, Nieminen J. Galectins in innate immunity: dual functions of host soluble β -galactosidase-binding lectins as damage-associated molecular patterns (DAMPs) and as receptors for pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). *Immunol Rev*. 2009;230:172. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00790.x
46. Pancer Z, Cooper MD. The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:497. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090542
47. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol*. 2009;21:242. doi: 10.1016/j.smim.2009.06.005
48. Kawai T, Akira S. Pathogen recognition with Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol*. 2005;17:338. doi: 10.1016/j.coi.2005.02.007
49. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:183. doi: 10.1038/nri1788
50. Jha S, Ting JP-Y. Inflammasome-associated nucleotide-binding domain, leucinerich repeat proteins and inflammatory diseases. *J Immunol*. 2009;183:7623. doi: 10.4049/jimmunol.0902425
51. Blander JM, Medzhitov R. Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. *Nature*. 2006;440:808. doi: 10.1038/nature04596
52. Broot H, Peppelenbosch MP, Hommes DW. Immunology of Crohn's disease. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1072:135-54. doi: 10.1196/annals.1326.039
53. Mattozzi C, Richetta AG, Cantisani C, et al. Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR/CATERPILLER family genes and microbial flora. *J Dermatol*. 2012 Sep;39(9):752-60. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01606
54. Bos JD. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):468-71. doi: 10.1016/j.jaad.2006.12.006
55. Biswas A, Petnicki-Ocwieja T, Kobayashi KS. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90:15-24. doi: 10.1007/s00109-011-0802-y. Epub 2011 Aug 23.
56. Strober W, Asano N, Fuss I, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying NOD2 risk-associated polymorphisms in Crohn's disease. *Immunol Rev*. 2014;260:249-60. doi: 10.1111/imr.12193
57. Laukens D, Peeters H, Marichal D, et al. CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:930-5. doi: 10.1136/ard.2004.028837
58. Faustini F, Zoli A, Ferraccioli GF. Immunologic and genetic links between spondylarthropathies and inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009 Mar;13 Suppl 1:1-9.
59. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408. doi: 10.1155/2013/631408
60. Benjamin JL, Sumpter R Jr, Levine B, et al. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria. *Cell Host Microbe*. 2013;13(6):723-34. doi: 10.1016/j.chom.2013.05.004
61. Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(8):1566-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202925
62. Ciccio F, Bombardieri, Rizzo A, et al. Over-expression of paneth cell-derived anti-microbial peptides in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical intestinal inflammation. *Rheumatology*. 2010;49:2076-83. doi: 10.1093/rheumatology/keq239
63. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330:1768-73. doi: 10.1126/science.1195568
64. Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Giardina A, et al. Expansion of intestinal CD4+CD25(high) Treg cells in patients with ankylosing spondylitis: a putative role for interleukin-10 in preventing intestinal Th17 response. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3625-34. doi: 10.1002/art.27699
65. Shih VF, Cox J. Homeostatic IL-23 receptor signaling limits Th17 response through IL-22-mediated containment of commensal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Sep 23;111(38):13942-7. doi: 10.1073/pnas.1323852111
66. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98. doi: 10.1056/NEJMra0707449
67. Эрдес ШФ, Волнухин ЕВ, Галушко ЕА. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):15-20 [Erdes SF, Volnuhin EV, Galushko EA. Treatment in patients with ankylosing spondylitis in the real clinical practice of a rheumatologist in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):15-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1195
68. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:460-75. doi: 10.1067/mai.2003.108
69. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants – past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014 Aug;25(4):453-72. doi: 10.1016/j.cytogr.2014.07.016
70. Bazzoni F, Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717-25. doi: 10.1056/NEJM199606273342607
71. Tartaglia LA, Weber RF, Figari IS, et al. The two different receptors for tumor necrosis factor mediate distinct cellular responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:9292-6. doi: 10.1073/pnas.88.20.9292
72. Carpentier I, Coornaert B, Beyaert R. Function and regulation of tumor necrosis factor type 2. *Curr Med Chem*. 2004;11:2205-12. doi: 10.2174/0929867043364694
73. Gupta S, Gollapudi S. Molecular mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in aging human T cell subsets. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(5):1034-42. doi: 10.1016/j.biocel.2004.08.013
74. Grell M, Douni E, Wajant H, et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell*. 1995;83:793-802. doi: 10.1016/0092-8674(95)90192-2
75. Van Hauwermeiren F, Vandenbroucke RE, Grine L, et al. TNFR1-induced lethal inflammation is mediated by goblet and Paneth cell dysfunction. *Mucosal Immunol*. 2015 Jul;8(4):828-40. doi: 10.1038/mi.2014.112
76. Chan FK, Chun HJ, Zheng L, et al. A domain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly and signaling. *Science*. 2000;288:2351-4. doi: 10.1126/science.288.5475.2351
77. Le CT, Laidlaw G, Morehouse CA, et al. Synergistic actions of blocking angiopoietin-2 and tumor necrosis factor- α in suppressing remodeling of blood vessels and lymphatics in airway inflammation. *Am J Pathol*. 2015 Nov;185(11):2949-68. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.010
78. Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M, et al. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet*. 2005;6:376-88. doi: 10.1038/nrg1607. PMID:15861209
79. Skroza N, Proietti I, Pampena R, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:983902. doi: 10.1155/2013/983902. Epub 2013 Jul 21.
80. D'Agostino MA, Aegerter P, Dougados M, et al. Three phenotype profiles are revealed by cluster analysis in early inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis (spa). Results from the devenirs des spondyloarthropathies indifferenciees recentes (DESIR) cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:411. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2746
81. Baeten D, Breban M, Lories R, et al. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum*. 2013;65:12-20. doi: 10.1002/art.37829
82. Richette P, Tubach F, Breban M, et al. Psoriasis and phenotype of patients with early inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:566-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201610
83. Machado P, Landewe R, Braun J, et al. Ankylosing spondylitis patients with and without psoriasis do not differ in disease phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1104-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202922

Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке

Меснянкина А.А.

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

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

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

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

Поступила 05.02.16



А.А. Меснянкина – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (научный руководитель – профессор С.К. Соловьев)

Системная красная волчанка (СКВ) является одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных системных заболеваний соединительной ткани, поражающим преимущественно женщин детородного возраста. Проводившиеся в последнее время научные исследования способствовали более глубокому пониманию ее патогенеза, выявлению и определению роли цитокинов, клеток и межклеточных связей, участвующих в развитии СКВ. Эти данные учитываются при разработке новых генно-инженерных биологических препаратов, действие которых направлено на ингибирование мишеней, участвующих в развитии заболевания. Эта информация позволяет также лучше понять механизм действия уже доказавших свою эффективность препаратов, таких как белимумаб и ритуксимаб.

Ключевые слова: системная красная волчанка; патогенез; лечение; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Меснянкина А.А. Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):206-218.

CELLULAR AND MOLECULAR BIOMARKERS AND POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Mesnyankina A.A.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most severe and prognostically poor systemic connective tissue diseases that affect mainly women of childbearing age. The recent researches have provided a deeper insight into its pathogenesis, the identification and definition of a role of cytokines, cells, and intercellular bonds involved in the development of SLE. These data are borne in mind when designing novel biological agents, the action of which is aimed at inhibiting the targets implicated in the development of the disease. This information also may provide better understanding the mechanism of action of drugs, such as belimumab and rituximab, which have already proven their efficacy.

Key words: systemic lupus erythematosus; pathogenesis; treatment; biological agents.

For reference: Mesnyankina AA. Cellular and molecular biomarkers and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):206-218 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-206-218>

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

В развитии СКВ участвует множество факторов: генетическая предрасположенность, эпигенетическая модификация, влияние внешней среды (ультрафиолетовое излучение, курение, инфекции), патология врожденного и приобретенного иммунитета.

Многочисленные исследования показали ассоциацию между носительством определенных антигенов гистосовместимости и СКВ [2]. В зависимости от вклада генетиче-

ских факторов выделяют три субфенотипа: субфенотип 1 имеет HLA-DRB1*0301 (DR3) и люпус нефрит; субфенотип 2 характеризуется кумулятивным генетическим риском и появлением антител (АТ) к двуспиральной ДНК (дс-ДНК) с развитием гематологических нарушений без образования язв в полости рта у лиц молодого возраста; при субфенотипе 3 отсутствуют гены-кандидаты, выявляются кожная сыпь, фотосенсибилизация, нефрологические нарушения [3]. Прямые родственники больных СКВ имеют более высокий риск развития заболевания, что также связано с генетической предрасположенностью.

В основе нарушений механизмов врожденного иммунитета при СКВ лежит персистирующая активация плазматоидных дендритных клеток (пДК) при взаимодействии мембранных Toll-подобных рецепторов (ТПР) и FcγRIIA с ядерными антигенами, образующимися в процессе нетоза (NETos), апоптоза и некроза клеток, а также с комплексами из собственных нуклеиновых кислот и других антигенов с ауто-АТ, что приводит к гиперпродукции интерферона (ИФН) 1-го типа, который обладает способностью прямо или через повышение синтеза BlyS (B-lymphocyte stimulator — В-лимфоцитарного стимулятора) усиливать выживаемость В-клеток и выработку ауто-АТ [4].

Дефекты приобретенного иммунитета при СКВ связаны с патологической активацией Т- и В-клеток, гиперпродукцией ауто-АТ и цитокинов. Особую роль в формировании воспалительного процесса при СКВ могут играть аутореактивные В-лимфоциты. При контакте с антигеном В-клетки подвергаются клональной экспансии, что в результате приводит к образованию В-клеток памяти и плазматических клеток (ПК), последние секретируют ауто-АТ ко множеству (более 100) аутоантигенов, среди которых доминируют АТ к дс-ДНК. В настоящее время они являются основным диагностическим маркером СКВ, их уровень в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания и часто ассоциируется с развитием волчаночного нефрита (ВН) [5].

Важную роль в активации, дифференцировке и выживаемости В-клеток играют два цитокина, относящихся к семейству фактора некроза опухоли α (ФНОα): BlyS, который также называют BAFF (B-cell activation factor — В-клеточный активационный фактор) и APRIL (a proliferation-inducing ligand — индуцирующий пролиферацию лиганд). Они экспрессируются активированными макрофагами, дендритными клетками (ДК), моноцитами, регулируют активацию и дифференцировку, а также повышают выживаемость аутореактивных клонов В-клеток. Наряду с этим патологические изменения врожденного иммунитета у больных СКВ включают дефекты фагоцитоза и клиренса иммунных комплексов и клеток, подверженных апоптозу и некрозу, а также активацию системы комплемента под действием ауто-АТ и иммунных комплексов с образованием медиаторов, вызывающих лизис клеток и тканевое воспаление [4].

Таким образом, патогенез СКВ характеризуется наличием множественных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, взаимосвязанных и взаимно усиливающих друг друга.

Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе СКВ привлекло внимание к изучению не только самих В-клеток, но и В-клеточных цитокиновых лигандов в качестве возможных «мишеней» для терапевтического

воздействия. Подавление В-клеточного звена аутоиммунитета приводит к значительному снижению активности заболевания и длительной ремиссии. Так, введение в терапию ритуксимаба (РТМ) значительно улучшило прогноз и выживаемость пациентов с тяжелыми и рефрактерными к стандартной терапии формами СКВ [6]. РТМ, воздействуя на В-лимфоциты, имеющие на своей поверхности молекулярный маркер CD20, вызывает деплещию этих клеток, что достигается несколькими механизмами, включая комплекс-зависимую цитотоксичность, клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза [7]. Другим анти-В-клеточным препаратом является белимумаб (БЛМ), который предотвращает взаимодействие растворимых BlyS (pBlyS) с клеточными рецепторами аутореактивных В-клеток, что в свою очередь приводит к угнетению их функции и подавлению синтеза АТ. БЛМ — это первый генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), который был создан специально для лечения СКВ [8]. Однако, несмотря на успешное применение ГИБП, нередко наблюдается недостаточная эффективность или отсутствие эффекта от терапии [6], что может приводить к рецидиву СКВ и даже к ухудшению течения и прогноза заболевания. Это объясняется неполным уничтожением аутореактивных клеток или недостаточным подавлением факторов их активации, в результате чего они продолжают синтезировать АТ.

Актуальным вопросом в настоящее время остается идентификация ключевых патогенетических мишеней для своевременного и наиболее эффективного лечения СКВ. Знание механизмов развития аутоиммунного процесса способствует прогнозированию клинического ответа на терапию, предупреждению рецидива заболевания, подбору необходимого препарата и дозы для конкретного пациента, что соответствует концепции персонализированной медицины. Для достижения этой цели существуют современные лабораторные технологии, направленные на определение молекулярных и клеточных биомаркеров, позволяющих мониторировать эффективность и безопасность применения ГИБП при СКВ.

Врожденный иммунитет при системной красной волчанке

В патогенезе СКВ важную роль играет ранний дефект регуляции врожденного иммунитета (рис. 1), в том числе персистирующая активация моноцитов/макрофагов, ДК, нейтрофилов, естественных киллеров, тучных клеток, ТПР и NOD-подобных рецепторов, инфламмасом; гиперпродукция интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ18, ИЛ33, ИФНα/β, других провоспалительных цитокинов и локальных тканевых факторов (ферментов, костимулирующих молекул, рецепторных, регуляторных и эффекторных белков) [9].

Инфекционные агенты, изменения гормонального фона (например, повышение уровня эстрогена и пролактина в период беременности и после родов), воздействие ультрафиолета могут индуцировать повышение уровня ИФН 1-го типа и провоспалительных цитокинов, вызывая повреждение тканей с массивной гибелью клеток и запуская тем самым каскад реакций, приводящих к развитию заболевания.

Нейтрофилы. Нетоз

Наряду с дефектами апоптоза и некроза ведущую роль в возникновении патологического каскада при СКВ играет нетоз — форма гибели клеток, сопровождающаяся

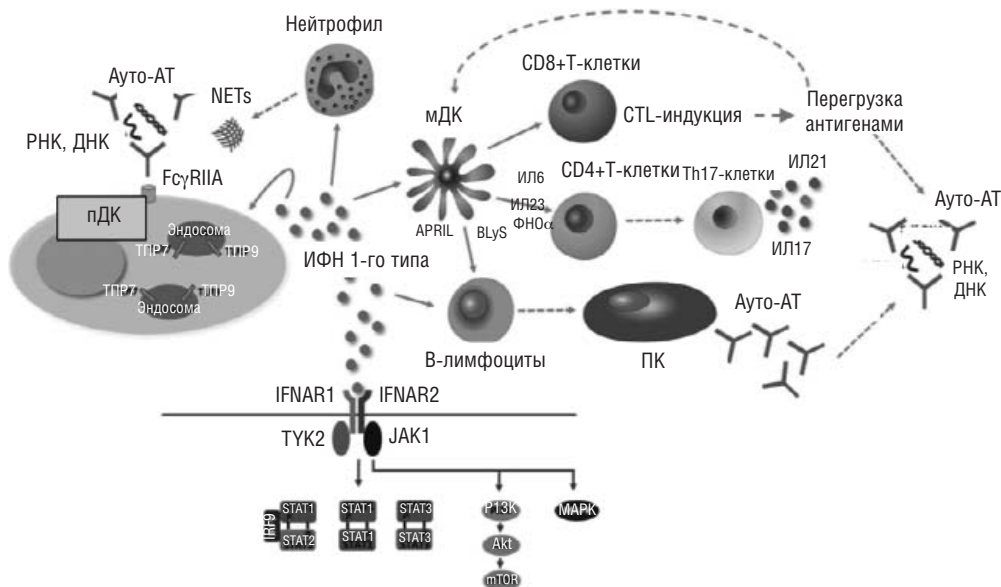


Рис. 1. Схема развития врожденного и приобретенного иммунитета (адаптировано по J.M. Kim и соавт. [9], с изменениями и дополнениями). мДК – миелоидные дендритные клетки, NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки

образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs – neutrophil extracellular traps), которые состоят из хроматина, связанного с цитоплазматическими белками и гранулами. NETs действуют на пДК через внутриклеточные рецепторы распознавания: ТПР7, ТПР9. пДК в свою очередь вырабатывают ИФН 1-го типа [9, 10].

Дендритные клетки

ДК являются ключевым фактором в балансе между аутоиммунитетом и толерантностью к собственным антигенам, а также играют связующую роль между адаптивным и врожденным иммунитетом. ДК по своим свойствам делятся на два типа:

- пДК, вырабатывающие ИФН 1-го типа, ИЛ4;
- мДК, индуцирующие развитие приобретенного иммунитета через продукцию ИЛ6, ИЛ23, ФНОα, APRIL, BlyS и других цитокинов.

Все ДК имеют способность представлять антигены Т- и В-лимфоцитам, т. е. выступают в роли профессиональной антиген-презентирующей клетки, несущей на себе рецепторы распознавания (ТПР) [10].

Toll-подобные рецепторы

ТПР – это семейство трансмембранных белков, которые распознают различные патогенные молекулы, части бактерий, вирусов, грибов и тем самым индуцируют клеточный ответ. Они экспрессированы, в большей степени, на ДК, а также на клетках системы приобретенного иммунитета (В-лимфоцитах памяти, маргинальной зоны, трансмембранных В-лимфоцитах и т. д.) и некоторых эпителиальных клетках. Наибольшую роль в патогенезе СКВ играют ТПР7, ТПР8, ТПР9, которые распознают ДНК-, РНК-содержащие аутоантигены, а также способны регулировать пролиферацию и дифференцировку В-клеток и усиливать продукцию цитокинов. Так, повышение уровня ТПР9 было зарегистрировано у пациентов с активной СКВ. Введение агонистов ТПР7 приводило к развитию ВН, повышению содержания антинуклеарных АТ (АНА), АТ к дс-ДНК,

активации аутореактивных В-лимфоцитов [11]. В последнее время ТПР рассматриваются как перспективные терапевтические мишени при СКВ.

Интерфероны 1-го типа

пДК являются основными клетками, продуцирующими ИФН 1-го типа в ответ на инфекции. В основе защитных свойств ИФН, а также их противоопухолевой активности лежит способность усиливать активность участников врожденного иммунитета. Не являясь классическими провоспалительными цитокинами, они способствуют развитию воспаления, усиливая экспрессию молекул адгезии, фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов [10].

ИФН 1-го типа выполняет ряд функций, приводящих к развитию приобретенного иммунитета и повторному запуску врожденного иммунитета:

- снижает порог активации Т- и В-лимфоцитов;
- индуцирует дифференцировку В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки;
- активирует мДК;
- привлекает нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, тем самым вызывая воспаление в тканях и повреждение органов.

Как было сказано выше, ИФН 1-го типа способен активировать мДК, вследствие чего вырабатывается ряд цитокинов: APRIL, BlyS, влияющих на рост и дифференцировку В-лимфоцитов, ИЛ6, ИЛ23, ФНОα и способствующих генерации CD4+, CD8+ Т-клеточного ответа (рис. 2) [10].

О повышении уровня ИФН 1-го типа у пациентов с СКВ было известно почти три десятка лет назад, получены многочисленные данные об их активации и участии в патогенезе заболевания. Так, было обнаружено, что у пациентов, получавших ИФНα в качестве терапевтического агента против злокачественных опухолей карциноидного или вирусного гепатита, развивались аутоиммунные явления, в том числе появлялись АТ к дс-ДНК и разворачива-

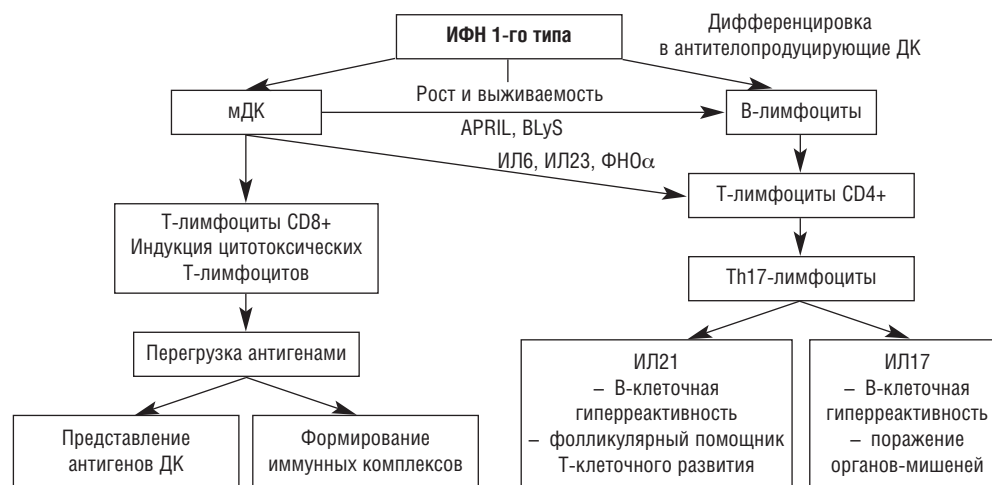


Рис. 2. Клеточные взаимодействия, связанные с ИФН 1-го типа

лась клиническая картина СКВ [12]. После окончания лечения клинические симптомы заболевания обычно исчезали, что позволяет считать ИФН причиной, а не следствием развития СКВ.

Гиперэкспрессия генов, индуцируемых ИФН 1-го типа, коррелирует с активностью СКВ, титром антител, а также способствует выживанию и увеличению гиперреактивности В-клеток, ассоциируется с поражением почек и коррелирует с индексом повреждения [4].

Приобретенный иммунитет при системной красной волчанке

Патологические изменения приобретенного иммунитета при СКВ характеризуются потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитием аутоиммунитета с нарушением баланса между супрессорными регуляторными Т-клетками (T_{reg}) и патогенными эффекторными Т-хелперными клетками (Th1, Th17), которые стимулируют активацию В-клеток, созревание ПК, продукцию ауто-АТ и цитокинов [13].

В-лимфоциты

Под субпопуляциями В-лимфоцитов подразумевают разновидности клеток определенного типа, характеризующиеся наличием устойчивых различий по функциям и связанным с ними молекулярным маркерам (CD). Выделяют три основных вида В-клеток: В1 (CD5+), В2 (CD5-) и В-клетки маргинальной зоны (MZB) [14].

В процессе развития В-лимфоциты проходят несколько последовательных стадий, приобретая на своей по-

верхности молекулы иммуноглобулинов различных классов и определенный набор мембранных CD-антигенов. Выделение поверхностных молекулярных маркеров CD19, CD20, CD38, CD27, IgD позволило определять и классифицировать отдельные субпопуляции В-лимфоцитов. Так, например, распознавание CD27 было полезным для того, чтобы отличить В-клетки памяти от ПК и наивных В-лимфоцитов. Различные субпопуляции В-клеток представлены в табл. 1 [15].

Развитие В-лимфоцитов происходит из полипотентной кроветворной стволовой клетки, с последующей дифференцировкой в общий лимфоидный предшественник → про-В-клетку (появление на поверхности CD19+) → пре-В-клетку (появление на поверхности CD20+) → незрелую В-клетку → транзиторные В-лимфоциты → зрелую (наивную) В-клетку. При контакте с антигеном наивные В-клетки подвергаются клональной экспансии, что в результате приводит к образованию В-клеток памяти и ПК, которые в свою очередь подразделяются на короткоживущие и долгоживущие. Транзиторные В-лимфоциты могут дифференцироваться в зрелые В-клетки либо в В-клетки маргинальной зоны [15].

В норме В-лимфоциты человека имеют сложный цикл развития, обеспечивающий формирование В-клеточной толерантности к собственным антигенам [16]. По данным Н. Wardemann и соавт. [17], при исследовании В-лимфоцитов было обнаружено, что 55–75% образующихся в организме клеток являются аутореактивными и в дальнейшем удаляются из популяции на стадии незрелой В-клетки. Это достигается при помощи двух механизмов толерантности: «редактирование» В-клеточных рецепторов (ВКР) и клональная делеция (апоптоз) [16]. Нарушение толерантности приводит к формированию аутореактивных клонов В-клеток, синтезирующих АТ к множеству аутоантигенов, среди которых при СКВ доминируют АТ к дс-ДНК. Они могут появляться и накапливаться в организме за несколько лет до развития клинических проявлений СКВ [18]. В конечном результате активированные лимфоциты и иммунные комплексы индуцируют воспалительный процесс в тканях.

В-лимфоциты дифференцируются в ПК, продуцирующие АТ, участвуют в синтезе цитокинов и презентации антигена Т-лимфоцитам. Возможность презентации антигена В-клетками была доказана в экспериментальных ис-

Таблица 1 Субпопуляции В-лимфоцитов

Субпопуляции	Молекулярные маркеры
Наивные (зрелые) В-лимфоциты	CD19+CD27-IgD+
Общая популяция В-клеток памяти	CD19+CD27+
«Непереключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD+
«Переключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD-
Короткоживущие ПК	CD19+CD38high+CD20-CD27high
Долгоживущие ПК	CD19+CD138+
Транзиторные В-клетки	CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-
Двойные негативные В-клетки	CD19+CD27-IgD-

следованиях трансгенных MRL/lpr мышей, у которых количество В-лимфоцитов было в норме и они не синтезировали АТ, тем не менее развивался тяжелый нефрит, морфологически характеризующийся инфильтрацией ткани почек активированными Т-клетками [19].

В настоящее время установлено, что активированные В-клетки синтезируют широкий спектр цитокинов и хемокинов, включая ИЛ1, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ10, ИЛ12, ФНО α , лимфотоксин (LT-альфа), тканевый фактор роста β , костный морфогенный белок 6/7, сосудистый эндотелиальный фактор роста, макрофагальный белок воспаления, ИЛ16 и CXCL13. Цитокины, продуцируемые эффекторными В-лимфоцитами, обладают способностью регулировать пролиферацию и дифференцировку Th1-, Th2-, Th17-лимфоцитов.

В-клетки памяти

В-клетки памяти подразделяются на IgD+/IgM+ (клетки памяти до переключения) и IgD-/IgG+, IgA+ (клетки памяти после переключения, или post-switched). У пациентов с СКВ обнаружено увеличение числа В-клеток памяти в периферической крови. Пока остается неясным, отражает ли преобладание этих клеток потерю процессов периферической толерантности, или это результат повышения активации наивных В-клеток. Независимо от этих соображений, увеличенный пул клеток памяти может способствовать развитию более высокой активности и неблагоприятного течения СКВ. Стимуляция этих клеток происходит по «облегченному» пути (они имеют более низкие пороги активации и обладают гиперответом на различные раздражители, такие как ТПР, ИЛ21, BlyS, ИЛ10, ВКР), а следовательно, приводит к дальнейшей продукции ПК, секретирующих ауто-АТ [20]. В-лимфоциты памяти могут представлять антигены за счет экспрессии ВКР, а также молекул главного комплекса гистосовместимости класса II [14, 21].

Двойные негативные В-клетки

Особый интерес вызывают двойные негативные (CD27-/IgD-) В-лимфоциты, которые были охарактеризованы как активированные В-клетки памяти. У здоровых лиц эти клетки отсутствуют или обнаруживаются в очень малых количествах (<5%). Существенное увеличение их числа коррелирует с развитием СКВ, и они часто представляют собой значительную часть всех В-клеток памяти. Связи двойных негативных В-лимфоцитов с инфекционными заболеваниями не обнаружено [14]. Эти данные были подтверждены в работе С. Wei и соавт. [22]. Они также пришли к заключению, что концентрация этих клеток в крови ассоциировалась с высокой активностью ВН и наличием аутоантител (к дс-ДНК, Sm, рибонуклеопротеину — РНП). А.М. Jacobi и соавт. [20] отмечали повышение уровня двойных негативных В-клеток у пациентов с СКВ, но корреляции с активностью заболевания не прослеживали.

Плазматические клетки

ПК классифицируются на долгоживущие (CD19+CD138+) и короткоживущие (CD19+CD38+) и локализованы преимущественно в селезенке и костном мозге. Особенностью этих клеток является отсутствие на

их поверхности рецептора CD20, который служит основной мишенью для РТМ. После активации часть наивных В-лимфоцитов дифференцируется в короткоживущие ПК (CD19+CD38high+CD20-CD27high), секретирующие АТ к дс-ДНК [5, 14].

Остальные наивные В-клетки развиваются в зародышевых центрах. Конечным результатом является продукция клеток памяти и долгоживущих ПК, которые в свою очередь секретируют АТ к Sm-, Ro-, La-антигенам [14]. Среди цитокинов в качестве ростового фактора для плазмобластов выступает преимущественно ИЛ6 [20, 23]. Долгоживущие ПК попадают в костный мозг и персистируют в организме в течение длительного времени, они практически не чувствительны к анти-В-клеточной терапии. Это можно объяснить следующим: зрелые ПК полностью утрачивают подвижность, а также способность реагировать практически на все внешние стимулы, что обусловлено потерей характерных для В-клеток мембранных молекул — иммуноглобулинов и других компонентов ВКР, молекул главного комплекса гистосовместимости, костимулирующих молекул [24, 25].

Клинические данные свидетельствуют, что у пациентов, которые были позитивны по АТ к Ro, La и Sm, отмечалось значительно более высокое абсолютное число ПК по сравнению с серонегативными пациентами, а продолжительность СКВ коррелировала с процентным и абсолютным числом долгоживущих ПК. Количество короткоживущих ПК, а также АТ к дс-ДНК коррелировало с активностью заболевания. Уровень циркулирующих субпопуляций В-лимфоцитов (наивные В-клетки, В-клетки памяти и ПК) не зависел от возраста или пола больных, но может быть связан с продолжительностью заболевания [5].

Особенностью, которую следует учитывать при ведении пациентов с СКВ, является изменение В-клеточных субпопуляций при вакцинации или инфекционном заболевании, которое может стать причиной реактивации плазмцитоза [20]. В связи с этим важно отличать увеличение числа ПК за счет инфекционного агента и их гиперпродукцию, вызванную активностью СКВ, что требует дальнейшего изучения.

Т-лимфоциты

Нарушение функции Т-лимфоцитов имеет важное значение в патогенезе СКВ. Различают $\gamma\delta$ T- и $\alpha\beta$ T-клетки, последние подразделяются на четыре субпопуляции, различающиеся по экспрессии корцепторов CD. Две основные из них — CD4+ (преимущественно Т-хелперы) и CD8+ (цитотоксические) Т-лимфоциты. Для выживания Т-лимфоцитов необходим цитокин ИЛ17, а также сигналы от Т-клеточных рецепторов [26, 27].

Как и В-лимфоциты, аутореактивные Т-клетки в организме здорового человека подвергаются апоптозу, это происходит на этапе отрицательной селекции. Нарушение этого механизма (например, в результате мутаций генов, ответственных за индукцию апоптоза) приводит к нарушению запрограммированной гибели клеток и, как следствие, накоплению аутореактивных клонов Т-лимфоцитов, способных распознавать органоспецифические антигены и непосредственно повреждать клетки, на которых они экспрессированы [26]. Нарушение ауто-толерантности также может формироваться в результате периферической анергии выживших Т-лимфоцитов

и при снижении активности регуляторных CD4⁺ T-клеток (T_{рег}). Неспособность T_{рег} подавлять активированные T-клетки имеет тяжелые последствия при аутоиммунных заболеваниях. Экспериментальные данные свидетельствуют, что дефицит T_{рег} связан с развитием СКВ, а их адаптивный перенос приводил к замедлению прогрессирования поражения почек и снижению смертности у NZB/WF1 мышей [28].

У больных СКВ также обнаружено снижение процентного содержания CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{рег}, доказаны корреляция этих изменений с активностью заболевания и их увеличение у пациентов с ремиссией [29]. Опубликованы исследования, в которых было продемонстрировано увеличение числа T_{рег} после использования различных методов лечения, включая терапию глюкокортикоидами (ГК) [30], плазмаферез и применение РТМ [29].

Особую роль в патогенезе СКВ играют Т-хелперы (Th) 17, продуцирующие ИЛ21, ИЛ22, ИЛ17. Последний является мощным провоспалительным цитокином. Он участвует в активации Т-клеток, способствует выживанию и дифференцировке аутореактивных В-клеток. У пациентов с СКВ увеличивается уровень Th17 в периферической крови, что коррелировало с активностью заболевания [27]. ИЛ17 был выше у пациентов с ВН и ассоциировался с уровнем АТ к дс-ДНК [31]. Источниками ИЛ17 также могут являться Т-клетки CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺ + CD4⁺CD8⁺ (двойные нагитивные), $\gamma\delta$ T-клетки, NK-клетки [27].

BLyS, APRIL

BLyS и APRIL регулируют активацию и дифференцировку, а также повышают выживаемость аутореактивных клонов В-клеток. Они имеют три рецептора – BAFF-R, трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина (TACI) и В-клеточный антиген созревания (BCMA), – каждый из которых по-разному экспрессируется В-клетками в процессе их онтогенеза. BAFF-R экспрессируется всеми зрелыми В-клетками памяти, подавляется в зародышевых центрах и появляется на ПК [32]. BCMA экспрессируется исключительно плазмобластами и ПК [33]. TACI экспрессируется В-лимфоцитами после T2-стадии, плазмобластами и ПК, а также на субпопуляциях активированных Т-клеток [34].

Выживаемость аутореактивных клонов достигается за счет следующих механизмов. BAFF-R является специфичным для BLyS и приводит к повышению выживаемости В-клеток путем положительной регуляции антиапоптотического белка, а также способствует росту клеток [32, 35]. TACI и BCMA связываются как с BLyS, так и с APRIL, также противодействуют апоптозу и приводят к переключению классов иммуноглобулинов [24, 36].

BLyS принадлежит к семейству ФНО и экспрессируется на поверхности моноцитов, нейтрофилов, дендритных, стромальных, активированных Т-клеток, его продукцию стимулируют ИФН α и ИЛ10. Он существует в двух формах: связанной с мембраной и свободной растворимой [37]. По данным многих исследований, BLyS является сильным костимулятором активации В-клеток, индуцирующим пролиферацию, дифференцировку В-клеток. Гиперпродукция BLyS может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний за счет генерации плазмобластов из активированных В-клеток памяти путем повышения их выживаемости [24, 38]. Увеличение или снижение синтеза

BLyS может влиять на течение и активность СКВ. Так, в исследовании у BAFF-дефицитных мышей и мышей, подвергнутых воздействию BAFF-нейтрализующими агентами, развитие В-клеток резко снижалось [39]. С другой стороны, у BAFF-трансгенных мышей развивалось аутоиммунное заболевание, напоминающее человеческую СКВ. Повышенная экспрессия BLyS привела к появлению аутоиммунных изменений, таких как производство ауто-АТ к ядерным антигенам, отложение иммунных комплексов в почках, также отмечались протеинурия, увеличение селезенки, лимфатических узлов, гипергаммаглобулинемия [39–41].

В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации BLyS в сыворотке крови [42], которое коррелировало с концентрацией АТ к дс-ДНК и динамикой активности заболевания [43, 44]. Другие авторы корреляции между уровнем цитокина и индексом активности СКВ не находили [45].

BAFF-R экспрессируется на некоторых Т-клетках и может модулировать активацию Т-клеток и способствовать производству ИФН γ и ИЛ17. Исследования на мышах доказали, что отсутствие BAFF-R на Т-клетках непосредственно ингибирует их активацию и снижает секрецию ИФН γ [46].

В работе A. Davidson [45] установлен провоспалительный эффект BLyS при СКВ, реализуемый посредством стимуляции ДК, поддержания выживания моноцитов, а также их дифференцировки в активированные макрофаги. Активированные моноциты и ДК экспрессируют внутриклеточный TACI, но экспрессия TACI на клеточной поверхности может быть индуцирована и при воспалительных состояниях [47]. Это позволяет ДК и моноцитам активировать и привлекать иммунные клетки, а также непосредственно повышает провоспалительную активность Т-клеток (BAFF костимулирует активированные Т-клетки). BLyS часто экспрессируется в органах-мишенях при аутоиммунных заболеваниях и может способствовать усилению тканевого воспаления.

Данные о роли и влиянии BLyS на развитие СКВ послужили обоснованием для выбора этого цитокина в качестве мишени для терапии.

Несмотря на удобство использования BLyS в качестве мишени для анти-В-клеточной терапии, нельзя не отметить сложности в определении его влияния на развитие и течение СКВ, так как уровень BLyS может меняться под воздействием различных факторов в процессе лечения. Так, использование высоких доз ГК приводит к заметному снижению (до нормальных значений) уровня BLyS в сыворотке крови [43]. Это явление может быть обусловлено прямым воздействием ГК на транскрипцию генов этого цитокина или снижением повышенной экспрессии генов, индуцированных ИФН 1-го типа, который, как было сказано выше, увеличивает продукцию BLyS. При развитии гломерулонефрита может увеличиться выделение BLyS с мочой, что также приводит к снижению его уровня в плазме [44].

Роль APRIL в патогенезе ревматических заболеваний представляется менее значимой и ясной. Так, С.О. Jacob и соавт. [48] продемонстрировали в опыте на мышах отсутствие существенного влияния APRIL на патогенез СКВ, что подтверждалось отсутствием корреляций с течением и клиническими проявлениями болезни. А комбинирован-

ное подавление APRIL и BLyS с помощью TACI-Ig сопровождалось усилением иммуносупрессии без повышения терапевтической эффективности препарата.

С другой стороны, в исследованиях W. Treantrakanpon и соавт. [49] на основании выявленной корреляции между уровнем APRIL в сыворотке и степенью тяжести нефрита (а также уровнем протеинурии) при СКВ были сделаны выводы, что повышение концентрации APRIL может быть потенциальным биомаркером для прогнозирования тяжелых случаев ВН. Однако другие авторы не обнаружили этой взаимосвязи и подчеркивали, что эктопическая экспрессия APRIL, в отличие от BAFF-трансгенных мышей, не вызывает развития симптоматики СКВ [50]. В исследовании G. Boghdadi и соавт. [52] уровень APRIL в сыворотке у пациентов с СКВ был значительно выше, чем у здоровых людей, причем у пациентов с артритом, поражением слизистых оболочек и протеинурией отмечались наиболее высокие уровни этого цитокина. Наблюдалась также положительная корреляция уровня APRIL со значением SLEDAI и содержанием АТ к дс-ДНК. Одновременно было зарегистрировано увеличение концентрации ИЛ17 и ИФН γ (участвуют в активации APRIL).

Интерлейкин 6

Активированные В-лимфоциты могут секретировать провоспалительные цитокины, такие как ИЛ6 и ИЛ4. ИЛ6 – провоспалительный цитокин широкого действия с молекулярной массой 19–34 кДа. ИЛ6 также вырабатывают моноциты, макрофаги, эндотелиальные, эпителиальные, глиальные, гладкомышечные клетки и фибробласты, Т-лимфоциты типа Th2, а также некоторые опухолевые клетки. Его синтез индуцируется ИЛ1, ИЛ2, ФНО α , ИФН и подавляется ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13 [52].

Роль ИЛ6 в патогенезе СКВ заключается в его влиянии на множество звеньев воспалительного процесса. Он индуцирует рост и дифференцировку Th17-клеток [27], а также дифференцировку цитотоксических Т-клеток. ИЛ6 вместе с другими цитокинами участвует в созревании стволовых клеток костного мозга, является активатором нейтрофилов и стимулирует выработку тромбоцитов из мегакариоцитов, а также является индуктором макрофагов и дифференциации остеокластов, модулирует миграцию ДК. ИЛ6 с ИЛ1 и ФНО α участвует в индукции лихорадки и синтезе острофазовых белков, таких как сывороточный амилоид А, С-реактивный белок (СРБ), α -1-антитрипсин, фибриноген и гаптоглобин. Он также обладает противовоспалительным действием [23].

Но для патогенеза СКВ имеет значение, прежде всего, его влияние на развитие аутореактивных В-клеток путем обеспечения обратной стимулирующей сигнальной связи, в результате чего происходит поликлональная активация В-лимфоцитов и последующая дифференцировка в зрелые ПК, синтезирующие ауто-АТ [23]. У пациентов с активной СКВ и поражением почек увеличивается уровень ИЛ6 в сыворотке крови и моче [53, 54], причем его уровень в сыворотке крови положительно коррелирует с активностью заболевания и содержанием АТ к дс-ДНК [55].

Немаловажную роль ИЛ6 играет в повреждении органов и систем при СКВ. В нескольких исследованиях было выдвинуто предположение, что повышенная его экскреция с мочой у больных СКВ может быть маркером ак-

тивного ВН [53, 56]. ИЛ6 может экспрессироваться в клубочках почек у больных с явлениями ВН. Участие этого цитокина в повреждении почек было доказано в исследованиях на мышиных моделях. У NZB/W мышей введение рекомбинантного человеческого ИЛ6 увеличивает продукцию АТ к дс-ДНК В-клетками и приводит к быстрому формированию тяжелой формы мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита [57]. У цитокин-дефицитных MRL/LPR мышей наблюдалось значительное уменьшение инфильтрации почек макрофагами, снижение осадения IgG и C3, а также уменьшение числа CD4 + и CD8 + Т-лимфоцитов [59]. Следует отметить, что обнаружено значительное снижение прогрессирования протеинурии, уровня АТ к дс-ДНК и смертности у BWF мышей, которые регулярно получали лечение АТ к ИЛ6 либо к его рецептору [59, 60]. Содержание ИЛ6 в спинномозговой жидкости было повышено у пациентов с психоневрологическими проявлениями [61, 62], но не у больных с нейролюпусом [63]. Пациенты с синовитами (19%) и деформацией суставов (11%) имели высокие титры этого цитокина, и такое увеличение коррелировало с показателями СОЭ, уровнем АТ к дс-ДНК, но не СРБ [64].

Блокирование ИЛ6 и его рецепторов приводит к остановке дифференцировки В-лимфоцитов, снижению концентрации АТ к дс-ДНК и уменьшению выраженности клинических симптомов СКВ, действуя на воспалительные процессы как системно, так и локально [12]. Таким образом, ИЛ6 является потенциальной терапевтической мишенью и биомаркером для мониторинга активности заболевания и ответа на терапию, направленную на предотвращение повреждения почек и суставов при СКВ.

Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки

Главной задачей ведения пациентов с СКВ служит лечение до достижения цели: ремиссии или минимальной клинической активности заболевания, а также пролонгирование положительного эффекта.

Основой терапии СКВ являются ГК, которые с момента их внедрения в 50-х годах прошлого века привели к увеличению выживаемости и радикальному снижению ранней летальности у больных СКВ. Тем не менее длительное использование ГК может сопровождаться серьезными неблагоприятными реакциями, которые связаны с влиянием этих препаратов на костно-мышечную систему, гомеостаз, эндокринные железы, сердечно-сосудистую систему и др. Назначение цитостатиков: циклофосфана (ЦФ), микофенолата мофетила, азатиоприна и др., а также применение пульс-терапии ЦФ и ГК позволяет значительно уменьшить частоту обострений заболевания, улучшить отдаленную выживаемость и эффективно купировать угрожающие состояния, развивающиеся у больных СКВ [65]. Наиболее восприимчивыми к иммуносупрессивной терапии (азатиоприн, ЦФ) являются наивные В-клетки [5]. В то же время применение высоких доз ГК и ЦФ ассоциируется с повышением риска возникновения тяжелых вирусных и бактериальных инфекций, что в значительной степени ограничивает их назначение при СКВ [66].

Применение ГИБП позволяет существенно повысить эффективность лечения аутоиммунных ревматических заболеваний [7]. В последнее время появляются новые ГИБП, ориентированные на различные мишени: ИФН 1-го типа, ИЛ6, ВКР и т. д.

Терапевтический эффект анти-В-клеточных препаратов обусловлен деплецией аутореактивных В-клеток, продуцирующих ауто-АТ к собственным антигенам. Определение влияния различных групп препаратов на разные субпопуляции В-лимфоцитов имеет важное значение для подбора терапии и раннего прогнозирования дальнейшего течения заболевания. Учитывая ведущую роль В-лимфоцитов в развитии СКВ, В-клеточная деплеция кажется наиболее привлекательным средством для подавления активности болезни.

Существуют различные механизмы действия анти-В-клеточных препаратов (табл. 2): нейтрализация факторов выживания BAFF и APRIL (БЛМ, табалумаб, атацицепт), деплеция В-клеток с использованием моноклональных АТ (мАТ), направленных на CD19 (MEDI-551, MDX-1342), CD20 (РТМ, окрелизумаб), CD22 (эпратузумаб) [67–69]. Для лечения СКВ используются также препараты, влияющие на Т-лимфоциты (абатацепт, который избирательно блокирует стимуляцию Т-клеток и имеет молекулярный маркер CD28, не затрагивая другие пути, играющие важную роль в обеспечении протективного иммунного ответа) и цитокины, а именно ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ), блокирование ИФН 1-го типа (сифалимуаb) и др., направленные на лечение аутоиммунных заболеваний и активно используемые в настоящее время или находящиеся в разработке [70–72].

Ритуксимаб

Впервые CD20 появляется на стадии пре-В-клетки, далее экспрессируется на мембране зрелых (наивных) В-клеток и В-клеток памяти. На ПК и плазмобластах

CD20 отсутствует [73]. Таким образом, применение РТМ приводит к деплеции зрелых В-клеток, но регенерация и синтез иммуноглобулинов резидуальными ПК сохраняется. По данным литературы, РТМ вызывает практически полную деплецию В-клеток в крови, частичную – в костном мозге и лимфатических узлах [73, 74]. Ее продолжительность при СКВ после стандартного курса терапии составляет в среднем 4–6 мес [15]. Резидуальные CD19+ клетки в период их выраженной деплеции представляют собой преимущественно В-клетки памяти и ПК, что может объяснить периодически сохраняющиеся повышенные титры ауто-АТ после терапии ГИБП [67]. У некоторых пациентов с длительным подавлением плазмобластов и клиническим ответом также сохранялись высокие титры АТ к дс-ДНК, что, возможно, указывает также на важность В–Т-клеточного взаимодействия [75].

На фоне терапии РТМ наблюдается снижение уровня АТ к дс-ДНК, АТ к кардиолипину IgG и IgM, АТ к C1q за счет подавления В-клеток памяти и зрелых В-лимфоцитов, продуцирующих короткоживущие ПК. Долгоживущие ПК, являющиеся источниками АТ к Sm, Ro, La, РНП, длительно персистируют в организме, и они менее чувствительны к анти-В-клеточной терапии [24]. Отсутствие антител к РНП, Sm, Ro, La в сыворотках больных СКВ служит предиктором выраженного снижения уровня АТ к дс-ДНК, увеличения концентрации С3 [76].

С иммунологической точки зрения эффективность анти-В-клеточной терапии оценивается по уровню и длительности В-клеточной деплеции [15]. Во многих исследо-

Таблица 2 ГИБП и биологические мишени при СКВ

Мишени	ГИБП	Молекула	Клинические исследования	Механизм действия	Результаты
CD20	РТМ	мАТ к CD20	РКИ: EXPLORER, LUNAR	Апоптоз или лизис В-клеток	Эффективность по сравнению с плацебо не доказана
	Окрелизумаб	мАТ к CD20	РКИ: BEGIN; BELONG, III фаза	Апоптоз или лизис В-клеток	Отрицательные результаты (нарастание инфекционных осложнений)
CD22	Эпратузумаб	мАТ к CD22	EMBLEM, EMBODY, III фаза	Модуляция функции В-клеток, частичный апоптоз	Через 12 нед превосходит плацебо. Исследование продолжается
BAFF/APRIL	Белимуаb	мАТ к BLyS	BLISS-52	Блокирование растворимого BLyS и его связывания с В-клетками	Доказана эффективность по сравнению с плацебо. Зарегистрирован FDA и ЕМА
	Табалумаб	Человеческое мАТ к BLyS	ILLUMINATE-2, III фаза	Блокирование растворимого и связанного BLyS	Исследование продолжается
	Атацицепт	Рекомбинантная молекула TACI-Ig	РКИ III	Ингибция активации В-клеток цитокинами BLyS и APRIL	Досрочно прекращены из-за развития побочных эффектов (высокий риск инфекционных осложнений)
	Блисибимод	мАТ к BLyS	РКИ CHABLIS-SC2	Ингибция BLyS	Продолжается
Т-лимфоциты CD28	Абатацепт	CTL4-Ig	РКИ III фазы: пациенты с полиартритом, серозитом, перикардитом, эритемой	Блокирование стимуляции Т- и В-лимфоцитов	Продолжается после неудачи при ВН
ИЛ6	ТЦЗ	мАТ к рецепторам ИЛ6Р	РКИ I фазы: пациенты со средней/тяжелой степенью СКВ	Блокирование рецепторов ИЛ6	Продолжается Улучшение через 12 нед
ИФН 1-го типа	Сифалимуаb	мАТ к ИФН α	РКИ IIb фазы: NCT01283139	Блокирование ИФН α	Продолжается
	Ронтализумаб	Рекомбинантные АТ к ИФН α	РКИ II фазы	Блокирование ИФН α	Продолжается. Улучшение: снижение активности, уменьшение дозы ГК к 24-й неделе

Примечание. FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США, ЕМА – Европейское агентство лекарственных средств, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

ваниях было доказано, что изначальное отсутствие ответа у пациентов с СКВ было связано с неполным удалением В-лимфоцитов [7, 77, 78], в то время как полная деплеция после одного или нескольких курсов приводила к стойкому клиническому эффекту [76, 79, 80]. Более короткий период В-клеточной деплеции наблюдается у пациентов с высоким базальным уровнем аутореактивных В-лимфоцитов [81].

Сроки, в течение которых происходит рецидив СКВ, могут быть предсказаны по уровню субпопуляций В-клеток памяти и плазмобластов после инфузии РТМ. Е.М. Vital и соавт. [75] обратили внимание на то, что рецидив заболевания не происходил вплоть до начала их репопуляции. J.H. Anolik и соавт. [82] продемонстрировали результаты исследований, в которых стойкий клинический ответ был связан с неполным восстановлением В-клеток памяти. Эти лимфоциты могли сохраняться на низком уровне в течение нескольких лет, что приводило к уменьшению количества ПК, синтезирующих ауто-АТ. При дальнейшем наблюдении, через 1 год после инфузии РТМ, происходило нарастание доли наивных В-клеток [67].

Таким образом, клиническая эффективность РТМ во многом зависит от изначального уровня В-лимфоцитов, степени и длительности деплеции, скорости восстановления В-клеток памяти и плазмобластов.

Белимумаб

БЛМ — полностью человеческие рекомбинантные мАТ (IgG1 λ), предотвращающие взаимодействие BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных В-лимфоцитов. Показаниями для назначения БЛМ при СКВ являются высокая/умеренная активность заболевания, наличие выраженных иммунологических нарушений (положительные результаты определения антиядерного фактора и/или АТ к дс-ДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии.

Лечение БЛМ приводит к снижению числа наивных и переходных В-клеток с умеренным снижением количества ПК [83], что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза ауто-АТ [84]. В экспериментальных исследованиях было показано, что максимальное снижение числа плазмочитов достигается на 13–26-й неделе лечения, однако эти явления были обратимыми (через 5 мес после отмены препарата) [85]. Кроме того, блокада BlyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в ауто-АТ-продуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов: ИЛ21, ИЛ17 и др., — которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ.

Терапия высокими дозами ГК приводит к заметно-му сокращению (до нормальных значений) уровня BAFF в сыворотке крови. Попытки снижения дозы препарата у части больных могут приводить к рецидиву СКВ за счет увеличения уровня BlyS. Таким образом, назначение ингибиторов BlyS позволяет постепенно снизить дозу ГК с минимальным риском обострения заболевания, а также способствует предотвращению нежелательных явлений, обусловленных системным действием последних [86]. Эти данные были подтверждены в исследованиях, где группе пациентов, получавших

БЛМ, удалось уменьшить дозу преднизолона без проявлений рецидива заболевания на 60–96% по сравнению с плацебо [43, 87].

Результаты исследований на нескольких различных аутореактивных В-клеточных трансгенных моделях свидетельствуют о том, что эффект избыточной продукции BAFF на селекцию наивных В-клеток может быть переменными, и не все аутореактивные В-клетки одинаково чувствительны к ингибированию BlyS [88, 89]. Помимо этого уровень BlyS в крови может изменяться в зависимости от различных факторов, которые были описаны выше. Это указывает на то, что БЛМ может быть неэффективным у ряда больных, и на настоящий момент сохраняется проблема выявления пациентов, которые будут наиболее чувствительны к анти-BlyS-терапии.

Двойная анти-В-клеточная терапия

Как известно, механизмы действия РТМ и БЛМ различны и направлены на подавление определенных субпопуляций В-клеток. Напомним, что к РТМ чувствительны преимущественно наивные В-клетки и В-клетки памяти, но не ПК; в свою очередь БЛМ, блокируя BlyS, воздействует на транзиторные, наивные В-клетки и ПК, а также на В-клетки маргинальной зоны [90]. Терапия РТМ приводит к деплеции В-клеток, однако одновременно с этим через 3–4 мес в плазме в несколько раз увеличивается уровень BlyS [91]. Повышение уровня BAFF на фоне терапии РТМ может быть опосредовано двумя механизмами: уменьшением количества рецепторов для связывания BAFF после деплеции периферических В-клеток и замедлением обратной регуляции транскрипции мРНК генов BAFF [92].

Различные перекрывающиеся друг друга механизмы способствуют более эффективному подавлению аутореактивных В-клеток. В экспериментах на (NZB/NZW)F1 мышках лечение коротким курсом (4 нед) комбинацией АТ к CD20 и BlyS обеспечивает лучший эффект по сравнению с монотерапией [25, 90]. Так, Wei Yu Lin и соавт. [25] на основании проведенных исследований сделали следующие выводы:

- 1) двойная анти-В-клеточная терапия обеспечивает значительное улучшение течения и выживаемости при СКВ;
- 2) достигается наиболее эффективная деплеция тканевых и циркулирующих аутореактивных В-клеток, включая В-клетки маргинальной зоны, плазмобласты и ПК;
- 3) снижается содержание широкого спектра ауто-АТ, включая несколько изоформ IgG;
- 4) уменьшается инфильтрация почек активированными Т-клетками.

Т. Kraaij и T.W. Huizinga [21] представили два клинических случая, где пациентам с высокой активностью СКВ и превалированием ВН (суточная протеинурия 8 и 9,8 г/сут соответственно) была выполнена инфузия РТМ с последующим ведением больного на терапии БЛМ. На фоне проведенного лечения достигнуто уменьшение протеинурии (0,9 и 1,5 г/сут), увеличение содержания С3- и С4-компонентов комплемента, снижение уровня АТ к дс-ДНК и поддержание количества аутореактивных В-клеток на низком уровне. На протяжении последующих 12 мес наблюдения сохранялась минимальная активность заболевания (SLEDAI 4–6).

Тоцилизумаб

ТЦЗ (актемра) представляет собой гуманизированные МАТ (IgG₁), которые, связываясь с мембранными и растворимыми рецепторами ИЛ6, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации. Ввиду наличия подтвержденных данных о влиянии ИЛ6 на развитие аутореактивных В- и Т-лимфоцитов при СКВ, а также корреляции активности заболевания с уровнем этого цитокина вызывает огромный интерес возможность применения ТЦЗ в лечении СКВ [72].

В исследовании по применению ТЦЗ 16 пациентов с легкой и умеренной степенью активности СКВ (индекс активности SELENA-SLEDAI в пределах от 3 до 10) получали одну из трех доз препарата (2, 4 или 8 мг/кг) каждые 2 нед в течение 12 нед. Уменьшение активности заболевания (снижение индекса активности на 4 балла и более) наблюдалось у 8 из 16 пациентов, артрит купирован у всех семи имевших его больных. Уменьшения протеинурии не отмечалось ни в одном случае. В иммунологическом анализе крови обнаружено снижение уровня АТ к дс-ДНК и IgG с одновременным снижением числа циркулирующих ПК. Уровни других антител (АНА, АТ к SSa, SSb, кардиолипину) не изменялись. Терапия ТЦЗ также привела к снижению концентрации С3, С4 и продуктов активации комплемента, iC3b и C5b-9 (терминального комплекса активации). У 11 из 16 больных за 5-месячный срок наблюдения зарегистрированы инфекционные осложнения, десяти из них потребовалось системное применение антибиотиков или противовирусных препаратов. На фоне терапии ТЦЗ отмечено дозозависимое снижение абсолютного количества нейтрофилов [79].

В другом исследовании 15 пациентов с легкой и умеренной степенью активности СКВ также получали инфузии ТЦЗ 1 раз в 2 нед в течение 12 нед. На фоне лечения наблюдалось снижение числа активированных Т-, В-клеток, CD27^{high}CD38^{high}IgD⁻ (короткоживущих) плазмобластов, ПК и (IgD-CD27⁺) «переключенных» В-клеток памяти, IgG⁺ В-клеток памяти, в то время как число наивных В-клеток увеличивалось [80].

Были получены интересные данные по применению ТЦЗ у пациента с рефрактерной к базовой терапии СКВ с массивным перикардитом. Препарат вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед, в результате лечения достигнуто значительное уменьшение количества жидкости в полости перикарда [93].

Исходя из полученных результатов исследований, можно сделать выводы, что ТЦЗ является новым перспективным препаратом для лечения СКВ, однако повышенный риск инфекций осложняет его использование. Представляется очевидной необходимость дальнейших исследований по изучению эффективности ТЦЗ при СКВ с выявлением потенциального субтипа ответивших на лечение.

Ингибиторы интерферона 1-го типа

В последнее время появился огромный интерес к изучению роли ИФН 1-го типа в развитии СКВ. ИФН 1-го типа запускает множество звеньев, участвующих в патогенезе заболевания. Эти данные позволяют рассматривать данный цитокин как возможную мишень для терапии ГИБП. На настоящий момент проходят РКИ нескольких препаратов, ориентированных на подавление ИФН, включая АТ к ИФН α — сифалимуаб (Пб фаза),

ронтализумаб (Пб фаза), AGS-009 (I фаза), антагонист рецептора ИФН 1-го типа анифролумаб (II фаза), конъюгат ИФН α 2b и гемоцианина — ИФН-киноид (II фаза). Первые результаты свидетельствуют о безопасности данных препаратов, отсутствии увеличения риска тяжелых вирусных инфекций. По данным РКИ I фазы, сифалимуаб дозозависимым способом подавлял гиперэкспрессию генов, индуцируемых ИФН, и концентрацию нескольких «провоспалительных» цитокинов. Ронтализумаб при сравнении индекса ответа на терапию и BILAG был неотличим от плацебо, однако в группе пациентов, имевших изначально низкий уровень ИФН-зависимых генов, наблюдалось снижение частоты обострений [72, 94]. Исследования продолжаются.

Заключение

В настоящее время при СКВ выявлено множество иммунопатологических нарушений: дефекты активации Т- и В-клеток, нетоза, апоптоза, синтез ауто-АТ и провоспалительных цитокинов. Большинство достижений и надежд современной фармакотерапии СКВ связано с разработкой ГИБП, оказывающих целенаправленное воздействие на конкретные звенья патогенеза.

Актуальной задачей современной ревматологии является поиск новых чувствительных и специфичных биомаркеров, которые можно использовать в качестве потенциальных терапевтических мишеней лечения СКВ и для мониторинга и прогнозирования эффективности ГИБП.

Накапливаются данные экспериментальных исследований, которые доказывают ключевую роль В-лимфоцитов, продуцирующих АТ. Подавление В-клеточного звена аутоиммунитета приводит к значительному снижению клинико-иммунологической активности заболевания и длительной ремиссии. Однако не всегда, используя стандартные дозы для, казалось бы, схожих проявлений СКВ, можно добиться стойкого клинического эффекта. Таким образом, несмотря на современные успехи в терапии СКВ, остаются не до конца изученными многие вопросы: от чего зависит недостаточная эффективность ГИБП у отдельных пациентов, как добиться стойкого клинического эффекта и длительной ремиссии, в какой момент можно предсказать появление обострения заболевания для своевременного усиления терапии.

Ответы на эти вопросы можно получить при детальном исследовании субпопуляций В-лимфоцитов до назначения ГИБП и в динамике на фоне лечения. Изучение влияния анти-В-клеточных препаратов на определенные субпопуляции В-лимфоцитов позволит прогнозировать будущий ответ на терапию, предупредить рецидив заболевания, подобрать адекватную терапию для наиболее эффективного подавления аутоиммунного процесса.

Таким образом, полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения субпопуляций В-лимфоцитов при СКВ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, 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. Dai C, Deng Y, Quinlan A, et al. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol*. 2014;0:87-96. doi: 10.1016/j.coi.2014.10.004 PMC4274270
3. Dörner T. Deciphering the role of NETs and networks in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(2):68-70. doi: 10.1038/nrrheum.2011.200
4. Palanichamy A, Bauer JW, Yalavarthi S, et al. Neutrophil mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine SLE. *J Immunol*. 2014;192(3):906-18. doi: 10.4049/jimmunol.1302112. Epub 2013 Dec 30.
5. Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, et al. Correlation between circulating CD27(high) plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1332-42. doi: 10.1002/art.10949
6. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology*. 2005;44:1542-5. doi: 10.1093/rheumatology/kei080
7. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2580-9. doi: 10.1002/art.20430
8. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
9. Kim JM, Park SH, Kim HY, et al. A plasmacytoid dendritic cells type I interferon axis is critically implicated in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int J Mol*. 2015;16:14158-70. doi: 10.3390/ijms160614158
10. Podolska MJ, Biermann MH, Maueröder C, et al. Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update. *J Inflamm Res*. 2015;8:161-71. doi: 10.2147/JIR.S70325. eCollection 2015. Review.
11. Ma K, Li J, Fang Y, et al. Roles of B cell-intrinsic TLR signals in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2015;16:13084-105. doi: 10.3390/ijms160613084. Review.
12. Rönnblom LE, Alm GV, Öberg K. Autoimmune phenomena in patients with malignant carcinoid tumors during interferon-alpha treatment. *Acta Oncol*. 1991;30(4):537-40. doi: 10.3109/02841869109092414
13. Squatrito D, Emmi G, Silvestri E, et al. Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Auto Immun Highlights*. 2014;5(2):33-45. doi: 10.1007/s13317-014-0058-y. eCollection 2014.
14. Dörner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. Review. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:247. doi: 10.1186/ar2780. Epub 2009 Oct 14.
15. Александрова ЕН, Новиков АА, Соловьев СК и др. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 8-45 [Alexandrova EN, Novikov AA, Soloviev SK, et al. B-cells in autoimmune rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaja terapija v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 8-45].
16. Halverson R, Torres RM, Pelanda R. Receptor editing is the main mechanism of B cell tolerance toward membrane antigens. *Nature Immunology*. 2004;5(6):645-50. doi: 10.1038/ni1076
17. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, et al. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science*. 2003;301(5638):1374-7. doi: 10.1126/science.1086907
18. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:1526-33. doi: 10.1056/NEJMoa021933
19. Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med*. 1999;189:1639-48. doi: 10.1084/jem.189.10.1639
20. Jacobi AM, Reiter K, Mackay M, et al. Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1762-73. doi: 10.1002/art.23498
21. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
22. Wei C, Anolik J, Cappione A, et al. A new population of cells lacking expression of CD27 represents a notable component of the B cell memory compartment in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2007;178:6624-33. doi: 10.4049/jimmunol.178.10.6624
23. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:339-43. doi: 10.1191/0961203304lu1023oa
24. Avery DT, Kalled SL, Ellyard JI, et al. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. *J Clin Invest*. 2003;112(2):286-97. doi: 10.1172/JCI18025
25. Wei Yu Lin, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheum*. 2015;67(1):215-24. doi: 10.1002/art.38907
26. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2014;2014:419029. doi: 10.1155/2014/419029. Epub 2014 Apr 23.
27. Shin MS, Lee N, Kang I. Effector T cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):444-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349a255
28. Scalapino KJ, Tang Q, Bluestone JA, et al. Suppression of disease in New Zealand black/New Zealand white lupus-prone mice by adoptive transfer of ex vivo expanded regulatory T cells. *J Immunol*. 2006;177(3):1451-9. doi: 10.4049/jimmunol.177.3.1451
29. Торгашина АВ, Быковская СЮ, Соловьев СК и др. Т-регуляторные клетки при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):50-9 [Torgashina AV, Biyskovskaya SY, Soloviev SK, et al. T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):50-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1313
30. Торгашина АВ. Взаимосвязь содержания Т-регуляторных клеток, уровня сывороточных аутоантител у больных системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(2):3-9 [Torgashina AV. Relationship of T regulatory cells content, activity and serum autoantibodies level in patients with systemic lupus erythematosus receiving rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(2):3-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-452
31. Wen Z, Xu L, Xu W, et al. Interleukin-17 expression positively correlates with disease severity of lupus nephritis by increasing anti-double-stranded DNA antibody production in a lupus model induced by activated lymphocyte derived DNA. *PLoS One*. 2013;8(3):58161. doi: 10.1371/journal.pone.0058161. Epub 2013 Mar 5.
32. Thompson JS, Bixler SA, Qian F. BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF. *Science*. 2001;293:2108-11. doi: 10.1126/science.1061965

33. Gras MP, Laabi Y, Linares-Cruz G, et al. BCMAp: an integral membrane protein in the Golgi apparatus of human mature B lymphocytes. *Int Immunol*. 1995;7:1093-106. doi: 10.1093/intimm/7.7.1093
34. Von Bulow GU, Bram RJ. NF-AT activation induced by a CAML-interacting member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Science*. 1997;278:138-41. doi: 10.1126/science.278.5335.138
35. Yan M, Brady JR, Chan B, et al. Identification of a novel receptor for B lymphocyte stimulator that is mutated in a mouse strain with severe B cell deficiency. *Curr Biol*. 2001;11:1547-52. doi: 10.1016/S0960-9822(01)00481-X
36. Mackay F, Figgett WA, Saulep D, et al. B-cell stage and context-dependent requirements for survival signals from BAFF and the B-cell receptor. *Immunol Rev*. 2010;237:205-25. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00944.x
37. Trembl JF, Hao Y, Stadnick JE, et al. The BLyS family: toward a molecular understanding of B cell homeostasis. *Cell Biochem Biophys*. 2009;53(1):1-16. doi: 10.1007/s12013-008-9036-1. Epub 2008 Nov 26.
38. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545-52 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
39. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*. 1999;190(11):1697-710. doi: 10.1084/jem.190.11.1697
40. Khare SD, Sarosi I, Xia XZ, et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:3370-5. doi: 10.1073/pnas.97.7.3370
41. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature*. 2000;404:995-9. doi: 10.1038/35010115
42. Elbirt D, Asher I, Mahlab-Guri K, et al. BLyS levels in sera of patients with systemic lupus erythematosus: Clinical and Serological Correlation. *IMAJ*. 2014;16:491-6.
43. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354
44. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;50(8):2453-9. doi: 10.1002/art.23678
45. Davidson A. The Rationale for BAFF Inhibition in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(4): 295-302. doi: 10.1007/s11926-012-0258-2
46. Scapini P, Hu Y, Chu CL, et al. Myeloid cells, BAFF, and IFN- γ establish an inflammatory loop that exacerbates autoimmunity in Lyn-deficient mice. *J Exp Med*. 2010;207:1757-73. doi: 10.1084/jem.20100086. Epub 2010 Jul 12.
47. Chang SK, Mihalcik SA, Jelinek DF. B lymphocyte stimulator regulates adaptive immune responses by directly promoting dendritic cell maturation. *J Immunol*. 2008;180:7394-403. doi: 10.4049/jimmunol.180.11.7394
48. Jacob CO, Guo S, Jacob N. Dispensability of APRIL to the development of systemic lupus erythematosus in NZM 2328 mice. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1610-9. doi: 10.1002/art.33458
49. Treantrakanpon W, Tantivitayakul P, Benjachat T, et al. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R252. doi: 10.1186/ar4095
50. Morel J, Hahne M. To target or not to target APRIL in systemic lupus erythematosus: that is the question! *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):107. doi: 10.1186/ar4160
51. Boghdadi G, Elewa EA. Increased serum APRIL differentially correlates with distinct cytokine profiles and disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int*. 2014;34(9):1217-23. doi: 10.1007/s00296-014-3020-4. Epub 2014 Apr 21.
52. Yap DY, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus — from bench to bedside. *Nephrology*. 2013;18(4):243-55. doi: 10.1111/nep.12047
53. Iwano M, Dohi K, Hirata E. Urinary levels of IL-6 in patients with active lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 1993;40:16-21.
54. Tsai CY, Wu TH, Yu CL. Increased excretions of beta2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron*. 2000;85:207-14. doi: 10.1159/000045663
55. Gröndal G, Gunnarsson I, Rönnelid J, et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:565-70.
56. Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(3):138-50. doi: 10.1007/s12016-010-8197-z
57. Ryffel B, Car BD, Gunn H, et al. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW)F1 mice. *Am J Pathol*. 1994;144:927-37.
58. Cash H, Relle M, Menke J, et al. Interleukin 6 (IL-6) deficiency delays lupus nephritis in MRL-Fas^{pr} mice: The IL-6 pathway as a new therapeutic target in treatment of autoimmune kidney disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37:60-70. doi: 10.3899/jrheum.090194. Epub 2009 Dec 1.
59. Mihara M, Takagi N, Takeda Y, et al. IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W F1 mice. *Clin Exp Immunol*. 1998;112(3):397-402. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00612.x
60. Finck BK, Chan B, Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *J Clin Invest*. 1994;94:585-91. doi: 10.1172/JCI117373
61. Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, et al. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1319-23. doi: 10.1007/s10067-009-1226-8. Epub 2009 Jul 12.
62. Trysberg E, Blennow K, Zachrisson O, et al. Intrathecal levels of matrix metalloproteinases in systemic lupus erythematosus with central nervous system engagement. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:551-6. doi: 10.1186/ar1228. Epub: 2004 Sep 23.
63. Fragosio-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narvaez A. Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1242-50. doi: 10.1002/art.22451
64. Eilertsen GO, Nikolaisen C, Becker-Merok A, et al. Interleukin-6 promotes arthritis and joint deformation in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(6):607-13. doi: 10.1177/0961203310392432. Epub 2011 Mar 21.
65. Vasoo S, Hughes GRV. Perspectives on the changing face of lupus mortality. *Autoimmun Rev*. 2004;3:415-7. doi: 10.1016/j.autrev.2004.06.005
66. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1475-82. doi: 10.1002/art.1780390906
67. Anolik JH, Barnard J, Cappione A. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3580-90. doi: 10.1002/art.20592
68. Левицкий А, Линдео С, ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223-39 [Levitsky A, Linder S, van Vollenhoven RF. Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):223-39 (In Russ.)].

69. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
70. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. Современная ревматология. 2013;7(3):33-40 [Aseeva EA, Soloviyev SK, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):33-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-11
71. Paran D, Naparstek Y. Is B cell-targeted therapy effective in systemic lupus erythematosus? *Isr Med Assoc J*. 2015;17(2):98-103. Review.
72. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Soloviyev 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
73. Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev*. 2010;237:264-83. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00945.x
74. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, et al. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2377-86. doi: 10.1002/art.22019
75. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3038-47. doi: 10.1002/art.30466
76. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:146-57. doi: 10.1177/0961203309350752. Epub: 2009 Nov 27.
77. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1724-31. doi: 10.1136/ard.2007.083162. Epub: 2008 Feb 4.
78. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:83. doi: 10.1186/ar1954. Epub: 2006 May 5
79. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus – safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):542-52. doi: 10.1002/art.27221
80. Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, et al. Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):118-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201310. Epub 2012 Aug 2.
81. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol*. 2007;122:62-74. doi: 10.1016/j.clim.2006.08.016. Epub 2006 Oct 13.
82. Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3044-56. doi: 10.1002/art.22810
83. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189
84. Baker KP, Edwards BM, Main SH, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3253-65. doi: 10.1002/art.11299
85. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, et al. Chronic administration of belimumab, a BLyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamics and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006;91:586-99. doi: 10.1093/toxsci/kfj148. Epub: 2006 Mar 3.
86. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):13-9 [Nasonov EL, Reshetnjak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;54(5):13-9 (In Russ.)].
87. Zouali M, Uy EA. Belimumab therapy in systemic lupus erythematosus. *BioDrugs*. 2013;27:225-35. doi: 10.1007/s40259-013-0031-8
88. Huang W, Moisini I, Bethunaikkan R, et al. BAFF/APRIL inhibition decreases selection of naive but not antigen-induced autoreactive B cells in murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011;187:6571-80. doi: 10.4049/jimmunol.1101784. Epub 2011 Nov 18.
89. Nikbakht N, Migone TS, Ward CP, et al. Cellular competition independent of BAFF/B lymphocyte stimulator results in low frequency of an autoreactive clonotype in mature polyclonal B cell compartments. *J Immunol*. 2011;187:37-46. doi: 10.4049/jimmunol.1003924. Epub 2011 Jun 1.
90. Bekar KW, Owen T, Dunn R, et al. Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2443-57. doi: 10.1002/art.27515
91. Vallerskog T, Heimbürger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:167. doi: 10.1186/ar2076
92. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:700-3. doi: 10.1136/ard.2006.060772. Epub 2006 Oct 13
93. Kamata Y, Minota S. Successful treatment of massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus with tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2012. doi: 10.1136/bcr-2012-007834
94. Mathian A, Hie M, Cohen-Aubart F, et al. Targeting interferons in systemic lupus erythematosus: current and future prospects. *Drugs*. 2015;75(8):835-46. doi: 10.1007/s40265-015-0394-x

Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома

Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М.

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

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

Контакты: Мария Азаматовна Сатыбалдыева;
malabeth@rambler.ru

Contact: Maria Satybaldyeva;
malabeth@rambler.ru

Поступила 10.07.15

Основным препаратом из группы антикоагулянтов, применяемым для лечения антифосфолипидного синдрома (АФС), является антагонист витамина К варфарин. Однако у него имеется ряд недостатков, в особенности для пациентов, которым требуется длительная, а зачастую и пожизненная профилактика тромбозов. В последнее время были синтезированы новые пероральные антикоагулянты, такие как дабигатран этексилат (Pradaxa®), ривароксабан (Xarelto®), апиксабан (Eliquis) и др. В отличие от варфарина, они применяются в фиксированных дозах, не требуют рутинного мониторинга, соблюдения диеты, взаимодействуют лишь с небольшим количеством препаратов. Новые пероральные антикоагулянты одобрены для применения по нескольким показаниям, но данные проведенных исследований не применимы для пациентов с АФС. Ожидается, что применение этих препаратов позволит улучшить качество жизни пациентов с АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; профилактика тромбозов; пероральные антикоагулянты.
Для ссылки: Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):219-226.

NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN THE THERAPY OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M.

The vitamin K antagonist warfarin is an essential medicine from a group of anticoagulants, which is used to treat antiphospholipid syndrome (APS). However, it has a number of disadvantages especially in patients who need long-term and frequently lifetime prevention of thromboses. New oral anticoagulants, such as dabigatran etexilate (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis) and others, have been recently synthesized. Unlike warfarin, they are administered at fixed doses, require neither routine monitoring nor diet, and interact with drugs only in small amounts. The new oral anticoagulants have been approved for certain indications, but the data of performed trials are inapplicable to patients with APS. These medicines are expected to improve quality of life in patients with this condition.

Key words: antiphospholipid syndrome; prevention of thromboses; oral anticoagulants.

For reference: Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):219-226 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-219-226>

Антифосфолипидный синдром (АФС), впервые описанный в 1986 г. G.R.V. Hughes, E.N. Harris и A.E. Gharavi, является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором продуцируются аутоантитела к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипид-связывающим белкам крови [1–6]. АФС считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин потери беременности [7]. С морфологической точки зрения, сосудистая патология при АФС определяется как васкулопатия, характеризующаяся поражением сосудов без инфильтрации лейкоцитами, ведущим к окклюзии [8, 9]. Тромбозы развиваются примерно у трети пациентов с антителами к фосфолипидам (аФЛ) и часто рецидивируют (в 10–30% случаев) при отсутствии приема антикоагулянтов. По Международным критериям АФС диагностируется при наличии венозных и/или артериальных тромбозов и/или потерь беременности [6, 10]. Потери беременности включают три и более случаев рецидивирующих спонтанных абортс до 10 нед гестации, один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели гестации, один и более случаев преждевременных родов мор-

фологически нормального плода до 34-й недели гестации из-за выраженной преэклампсии, эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности. Эти клинические проявления связываются со стойко положительными тестами на аФЛ, такие как волчаночный антикоагулянт (ВА), IgG и/или IgM антитела к кардиолипинам и/или β 2-гликопротеинам I. Стойкая позитивность по аФЛ определяется как выявление аФЛ по крайней мере два раза подряд с промежутком не менее 12 нед в соответствии с международными (сиднейскими) критериями [6, 10]. Другие проявления, такие как тромбоцитопения, поражение клапанов сердца, сетчатое ливедо, почечная тромбоангиопатия, которые могут ассоциироваться с аФЛ, пока не включены в диагностические критерии [11]. Однако при выявлении одного из этих признаков в сочетании с аФЛ, в отсутствие других причин, может верифицироваться пре-АФС или вероятный АФС [11].

Основной группой препаратов, применяемых в настоящее время для терапии АФС, являются антагонисты витамина К (АВК), из которых наиболее часто применяется варфарин. Антикоагулянтный эффект варфарина мониторируется при помощи измерения международного нормализованного отношения

(МНО). МНО необходимо поддерживать на уровне 2,5 (в диапазоне 2,0–3,0) в течение неопределенного времени после первого случая тромбоза или рецидива тромбоза, произошедшего в момент отмены антикоагулянтной терапии [12, 13]. Однако у пациентов с АФС и рецидивирующими тромбозами, а также у пациентов с АФС и артериальными тромбозами оптимальная интенсивность гипокоагуляции не установлена, поскольку в клинические испытания было включено недостаточное количество таких больных. Ряд экспертов полагают, что целевое значение МНО у этих пациентов должно превышать 3,0 [14]. К недостаткам варфарина можно отнести узкое терапевтическое окно, множество лекарственных и пищевых взаимодействий, которые требуют регулярного мониторинга МНО, что неудобно и дорогостояще. Мониторинг МНО у пациентов, позитивных по аФЛ, может быть затруднен из-за взаимодействия антител с реагентами, используемых в тестах для определения указанного показателя, что будет вести к нестабильности гипокоагуляции. В связи с этим требуется очень частый контроль МНО, причем результат может не отражать истинной степени гипокоагуляции. Кроме того, из-за пролонгирования времени свертывания варфарином определение ВА на фоне такой терапии становится затруднительным. Это ограничивает диагностическую ценность теста на ВА, а также возможность мониторингирования статуса ВА у пациентов с установленным диагнозом АФС. Вышеперечисленные недостатки варфарина и других АВК привели к поиску новых антикоагулянтов [15].

К новым оральным антикоагулянтам (НОАК) относятся прямые ингибиторы тромбина (IIa фактора свертывания крови) — ксимелагатран и дабигатрана этексилат (Pradaxa®) и прямые ингибиторы Ха фактора свертывания крови — ривароксабан (Xarelto®), аписабан (Eliquis) и эдоксабан (Lixiana®) — табл. 1 [16, 17]. Основными отличиями НОАК от варфарина являются фиксированная доза, отсутствие необходимости постоянного лабораторного мониторингирования [22], соблюдения диеты, быстрое наступление эффекта и меньший период полувыведения. Кроме того, данные препараты не метаболизируются с участием системы цитохрома P450 и не оказывают влияния на его фермен-

ты. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях длительного использования НОАК была отмечена их более высокая эффективность по сравнению с варфарином в снижении риска развития инсульта и кровотечения при фибрилляции предсердий неклапанного происхождения: RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE [20, 21, 23, 24].

Ксимелагатран — первый оральный прямой ингибитор тромбина. В двух больших проспективных рандомизированных исследованиях он применялся для профилактики инсульта при мерцательной аритмии: SPORTIF III [25] и SPORTIF V [26]. Прием фиксированной, не требующей коагуляционного контроля дозы ксимелагатрана оказался столь же эффективным, как и хорошо контролируемый по МНО прием варфарина. Частота геморрагических инсультов и других больших кровотечений также достоверно не различалась при приеме варфарина и ксимелагатрана, но число всех геморрагий было достоверно меньше в группе последнего (37 и 47% соответственно) [26]. Однако применение ксимелагатрана достоверно чаще сопровождалось повышением уровня печеночных аминотрансфераз (в 3 раза и более от нормы), чем прием варфарина (6,0 и 0,8% соответственно). В связи с этим ксимелагатран не получил одобрения Федерального управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA); консультативный комитет FDA заключил, что риск применения ксимелагатрана превышает его пользу.

Более успешными кажутся результаты использования второго орального прямого ингибитора тромбина — дабигатрана этексилата. Дабигатрана этексилат является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме. Тромбин (фактор IIa) играет центральную роль в образовании тромба в процессе гемостаза. Он активирует факторы V, VIII, XI, катализирует превращение фибриногена в фибрин, стимулирует агрегацию тромбоцитов [27]. В 2009 г. дабигатрана этексилат был одобрен в Великобритании и Европе для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у взрослых после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [28]. Позднее препарат был одобрен и для лечения ВТЭО [29]. В 2011 г.,

Таблица 1 Сравнительная характеристика НОАК

Препарат	Ривароксабан (Xarelto®)	Аписабан (Eliquis®)	Эдоксабан (Lixiana®)	Дабигатран (Pradaxa®)
Мишень	Фактор Ха	Фактор Ха	Фактор Ха	Тромбин (фактор II)
Пролечарство	Нет	Нет	Нет	Дабигатрана этексилат
Биодоступность, %	>80	>50	50	6
Связывание белков плазмы, %	92–95	87	40–59	34–35
Время достижения максимальной концентрации препарата, ч	3	3	1–2	2
Время полувыведения при нормальной функции почек, ч	9	9–14	9–11	14–17
Дозировка	Фиксированная доза 1 раз в сутки	Фиксированная доза 1 раз в сутки	Фиксированная доза 1 раз в сутки	Фиксированная доза 2 раза в сутки
Рутинный лабораторный мониторинг	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы P-гликопротеина, антимикотики группы азолов, ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы P-гликопротеина	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы P-гликопротеина	Ингибиторы протонной помпы
Выведение	66% — почками, 33% — печенью	25% — почками, 55% — печенью	35% — почками, 62% — печенью	Почками (80% — в неизменном виде)

Примечание. Данные соответствуют источникам [15–21].

по результатам исследования RE-LY, в котором изучалось применение дабигатрана при фибрилляции предсердий, он был разрешен для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [24], а в 2012 г. — одобрен Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) и FDA для этих же показаний [30, 31]. По итогам II фазы клинического исследования RE-ALIGN дабигатран не рекомендован для применения у пациентов с искусственными клапанами сердца в связи с повышенным риском кровотечений и развития тромбозов в сравнении с варфарином [32].

Артериальные тромбозы при АФС чаще возникают в церебральных, реже — в коронарных артериях. Больные с кардиоваскулярными заболеваниями (КВЗ), имеющие согласно международным критериям диагноз АФС, должны быть стратифицированы по наличию факторов риска КВЗ [33–35]. К ним относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение, наличие КВЗ в молодом возрасте у родственников первой линии, индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$ и др. Наличие факторов риска КВЗ не исключает АФС, и терапия у подобных больных также включает антикоагулянты. Продолжаются дискуссии о возможности назначения дабигатрана у больных с кардиоваскулярной патологией из-за первоначально опубликованных данных по исследованию RE-LY о повышении частоты инфаркта миокарда (ИМ) на фоне терапии дабигатраном по сравнению с варфарином. В исследование RE-LY было включено 18 113 больных с фибрилляцией предсердий (средний возраст — 71 год; 63% из них — мужчины). Больные были разделены на три группы. В первой назначался варфарин с поддержанием уровня МНО от 2,0 до 3,0; во второй — дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки и в третьей — дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки [24]. ИМ в анамнезе перенесли 16,1% больных первой, 16,8% — второй и 16,9% — третьей группы. Инсульт перенесли 19,8; 19,9 и 20,3% больных соответственно. По числу больных, принимающих аспирин, группы были сопоставимы (40,6; 40,0 и 38,7% соответственно). Визиты для оценки эффективности и безопасности проводились на 14-й день после рандомизации, через 1 и 3 мес, затем каждые 3 мес в первый год лечения и каждые 4 мес до конца исследования. Оценку функции печени у больных, получавших дабигатран, проводили в первый год ежемесячно, затем каждые 6 мес. В целом у больных с фибрилляцией предсердий частота инсульта и тромбозов и осложнений при назначении дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки и варфарина была сопоставима. У больных, принимавших дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки, инсульты и тромбозов и осложнения возникали реже, чем при использовании варфарина, а частота больших кровотечений была сопоставимой. Смертность в результате любой причины составила 4,13% в год на фоне терапии варфарином, 3,75% в год при назначении дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки ($p=0,13$) и 3,64% в год при использовании дабигатрана по 150 мг 2 раза в сутки ($p=0,051$). Частота ИМ составила 0,53% в год на фоне приема варфарина, 0,72% в год у больных, получавших дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки ($p=0,07$), и 0,74% в год у тех, кто принимал его по 150 мг 2 раза в сутки ($p=0,048$) [36]. После публикации результатов исследования эти данные были проанализированы повторно с учетом заниженных сведений об исходах. При этом различий по частоте ИМ в зависимости от терапии не выявлено. Ча-

стота ВТЭО при использовании дабигатрана и варфарина существенно не различались [37].

Ингибитор Ха фактора свертывания крови ривароксабан (ксарелто) в 2009 г. по результатам III фазы международных многоцентровых исследований был лицензирован в Великобритании и Европе для профилактики ВТЭО у взрослых после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [38]. В 2011 г., согласно итогам исследования ROCKET-AF, ривароксабан был одобрен для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [39], а затем для тех же показаний получил одобрение FDA и NICE [31, 40]. По результатам международного мультицентрового рандомизированного исследования EINSTEIN-DVT (сравнение ривароксабана с эноксапарином/АВК для лечения пациентов с острым тромбозом глубоких вен — ТГВ) ривароксабан был лицензирован для лечения ТГВ, профилактики рецидивов ТГВ, а также тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) после острого ТГВ у взрослых [41]. В настоящее время ривароксабан — это единственный НОАК, который лицензирован для лечения ТГВ и для снижения риска рецидива ТГВ и тромбозов (ТЭ), который был одобрен FDA [27] и NICE [28]. В свою очередь возможность назначения дабигатрана при остром тромбозе только рассматривается NICE [24]. По итогам исследования EINSTEIN-PE (сравнение ривароксабана с эноксапарином/АВК для лечения пациентов с ТЭЛА и с ТГВ и без него) [31] ривароксабан был лицензирован для лечения острой симптоматической ТЭ с симптоматическим ТГВ и без него [30].

Согласно результатам нескольких клинических исследований, в которых участвовали в общей сложности 11 964 пациента [38–40], ингибитор Ха фактора свертывания крови аликсабан был лицензирован и рекомендован NICE для профилактики ТГВ у взрослых после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [41]. Аликсабан в дозе 5 мг дважды в день по результатам III фазы клинического исследования, включившего 18 201 пациента [42], был разрешен для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [43]; данное показание утверждено FDA и проходит освидетельствование в NICE [31, 44]. Показания к применению НОАК суммированы в табл. 2.

Ожидается, что НОАК могут способствовать улучшению качества жизни пациентов с АФС, которым обычно требуется неопределенный период приема антикоагулянтов. НОАК, в отличие от варфарина, не требуют лабораторного мониторинга, не взаимодействуют с продуктами питания и алкоголем. Отмечено их взаимодействие только с несколькими препаратами. Пациенты с тромботическим АФС отличаются от популяции пациентов с ВТЭО из-за наличия у них в крови аФЛ, которые, как известно, подавляют ряд механизмов гемостаза и могут модулировать действие антикоагулянтов. Вероятно, пациенты с АФС были включены в III фазу клинических испытаний, в которых сравнивалась эффективность ривароксабана, дабигатрана и варфарина при ВТЭО. Однако наличие аФЛ в этих работах не оценивалось [41, 49, 54], что диктует необходимость проспективных исследований по изучению эффективности НОАК при АФС.

Судя по результатам III фазы клинических испытаний, включившей 50 934 пациента, риск геморрагических осложнений на фоне лечения НОАК в терапевтической дозе сравним с риском кровотечений при назначении варфа-

Таблица 2 Показания к применению НОАК [15, 21, 31, 32, 36–38, 45–56]

Показание	Препарат		
	дабигатран	ривароксабан	апиксабан
Профилактика ВТЭО после ортопедических операций	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE и FDA	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE
Профилактика инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE и FDA	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE и FDA	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен FDA. Ожидание одобрения NICE
Острый коронарный синдром	Завершена II фаза исследования	Завершена III фаза исследования	Завершена II фаза исследования
Лечение ВТЭО	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения)	Завершена III фаза исследования (препарат разрешен для применения). Одобрен NICE и FDA	Завершена III фаза исследования

рина, риск внутримозговых кровоизлияний у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий при использовании НОАК был меньше [57, 58]. В исследовании RE-COVER анализировались результаты лечения дабигатраном острых ВТЭО. Большие кровотечения наблюдались у 1,6% больных, получавших дабигатран, и у 1,9% принимавших варфарин, общая частота кровотечений составила 16,1 и 21,9% соответственно [54]. В исследовании RE-LYAF частота кровотечений у пациентов, принимавших дабигатран в дозе 110 мг, была значительно ниже, чем при использовании варфарина (2,71 и 3,76% соответственно; $p < 0,001$). Частота геморрагических инсультов у пациентов, принимавших дабигатран как в дозе 110 мг 2 раза в сутки, так и в дозе 150 мг 2 раза в сутки, была значительно ниже, чем на фоне лечения варфарином (0,12; 0,10 и 0,38% соответственно; $p < 0,001$). Частота желудочно-кишечных кровотечений в группе, получавшей дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки, была выше, чем в группе варфарина (1,51 и 1,02% соответственно; $p < 0,001$) [24]. В исследовании ROCKET-AF частота больших кровотечений при приеме ривароксабана и варфарина составила 3,6 и 3,45% соответственно. Число пациентов с наиболее тяжелым кровотечением, которое было связано с необходимостью трансфузии по крайней мере 4 единиц крови, было также сопоставимо в обеих группах (49 в группе ривароксабана и 47 в группе варфарина). У 6 пациентов развилось фатальное кровотечение (у одного из группы ривароксабана и у пяти из группы варфарина) [24]. Однако кровотечения из слизистых оболочек (такие как носовые, желудочно-кишечные, мочеполовые, кровотечения из десен) и анемия при длительной терапии ривароксабаном встречались чаще, нежели при назначении варфарина [48]. В исследовании Einstein-Extension частота кровотечений среди принимавших ривароксабан была ниже, чем в группе варфарина (0,8 и 1,2% соответственно) [59]. Поскольку дабигатран и ривароксабан индуцировали желудочно-кишечные кровотечения чаще, чем варфарин, у пациентов, принимающих эти препараты, следует контролировать уровень гемоглобина с целью выявления и своевременного предупреждения клинически значимых кровотечений [16, 48]. Для предотвращения таких кровотечений у этих больных могут быть также использованы ингибиторы протонной помпы [16, 48]. В исследовании ARISTOTLE, в котором сравнивались апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки и варфарин при фибрилляции предсердий, риск внутримозговых и других больших кровотечений был гораздо ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина — 0,33 и 0,80% ($p < 0,001$) и 2,13 и 3,09% ($p < 0,001$) соответственно [37].

На настоящий момент выявлен ряд ограничений приема НОАК. При наличии у пациента почечной недостаточности доза НОАК должна быть снижена либо врач должен воздержаться от назначения данных препаратов. Коррекция дозы ривароксабана не требуется у пациентов с клиренсом креатинина 50–80 мл/мин. При снижении скорости клубочковой фильтрации до 30–49 мл/мин следует рассмотреть вопрос о снижении дозы ривароксабана с 20 до 15 мг/сут в том случае, если риск кровотечения превышает риск рецидива ТГВ или ТЭЛА. Ривароксабан следует использовать с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин; препарат не рекомендован для применения при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин) [48]. У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по Чайлд–Пью) фармакокинетика ривароксабана подвергается лишь незначительным изменениям и практически сопоставима со здоровой группой контроля [48]. На настоящий момент не имеется данных по применению НОАК у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Ривароксабан противопоказан при заболеваниях печени, ассоциированных с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, в том числе при циррозе печени (класс В по Чайлд–Пью) [48]. Ривароксабан и апиксабан не рекомендованы для применения у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью [37].

Дабигатран выводится преимущественно почками (80% — в неизменном виде). Небольшое открытое исследование показало, что у пациентов с почечной недостаточностью концентрация дабигатрана в плазме выше, чем у здоровых [60]. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью при профилактике ВТЭО рекомендуется уменьшить дозу дабигатрана до 150 мг/сут. Прием дабигатрана противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) [16].

В III фазе клинических исследований не было показано значимого изменения содержания печеночных ферментов у пациентов, принимающих НОАК [57, 58, 61]. Ассоциация дабигатрана с диспепсией может быть связана с повышением кислотности из-за присутствия в капсулах винной кислоты [57]. Более редкие неблагоприятные реакции, ассоциируемые с приемом ривароксабана, включают в себя тахикардию, синкопальные состояния, боль в конечностях, зуд и гипотензию [58].

Как уже было указано выше, дабигатран и ривароксабан не метаболизируются с участием системы цитохрома P450, что обуславливает меньшее количество лекарственных взаимодействий [16, 48]. Не рекомендуется совмест-

ное применение с ривароксабаном и дабигатраном мощных ингибиторов СУРЗА4 и Р-гликопротеина: антимиотиков группы азолов, таких как кетоконазол и итраконазол (флюконазол можно применять с осторожностью), а также ингибиторов протеазы ВИЧ (ритонавир) из-за высокой вероятности кровотечения. Рифампицин, дифенин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой могут уменьшать концентрацию ривароксабана и дабигатрана в плазме [16, 48]. Амiodарон, хинидин и кларитромицин могут увеличивать концентрацию дабигатрана в крови, поэтому при совместном применении данных препаратов необходимо проводить тщательный мониторинг за показателями свертывания крови с оценкой риска кровотечения, в особенности у пациентов с высоким риском кровотечения: при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин, возрасте старше 75 лет или с малой массой тела (45–50 кг) [16].

В настоящее время все НОАК противопоказаны при беременности и кормлении грудью [16, 37, 48]. Исследования на животных показали, что ривароксабан обладает токсическим действием на плод, что связано с его фармакологическими свойствами (например, с геморрагическими осложнениями), эмбриофетальной токсичностью (постимплантационная потеря), нарушением оссификации костной ткани плода, а также с увеличением частоты пороков развития и плацентарных изменений, наблюдаемых при клинически значимых концентрациях препарата в плазме [48]. В эксперименте было установлено, что дабигатран и аписабан также обладают репродуктивной токсичностью [16, 37].

Существует тонкая грань между физиологическим гемостазом и его нарушениями. Рутинный мониторинг антикоагулянтной активности НОАК не требуется из-за их предсказуемого антикоагулянтного эффекта, но желателен при определенных клинических условиях: например, при низкой или высокой массе тела пациента, при почечной или печеночной недостаточности, при оценке комплаентности пациента и при случайной или преднамеренной передозировке препарата, при геморрагических или тромботических осложнениях или при необходимости экстренного хирургического вмешательства [62]. При лабораторной оценке эффекта дабигатрана необходимо учитывать, через какое время после введения был произведен забор крови, поскольку период полувыведения дабигатрана составляет 12–14 ч [63, 64]. Существует тесная корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме и степенью гипокоагуляционного эффекта [65, 66]. Напротив, для варфарина вышеуказанные данные неактуальны, так как он имеет длительный период полувыведения, исчисляемый днями [63, 64]. Общедоступными и при этом информативными качественными показателями наличия или отсутствия антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих дабигатран, являются активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время. Тромбиновое время — чувствительный тест для оценки эффекта дабигатрана: если оно не удлинилось и остается в пределах нормы, то это говорит об отсутствии антикоагулянтного эффекта. Показатели тромбинового времени линейно связаны с концентрацией дабигатрана в плазме и зачастую превышают максимальные значения коагулометров в лабораториях [63]. Данные по АЧТВ неоднозначны. Одни авторы [67] считают, что нормальные значения АЧТВ говорят о фармакологически незначимой антикоагулянтной активности, другие [68, 69] отмечают, что АЧТВ может не удлиняться

и оставаться в норме даже при терапевтической концентрации дабигатрана в плазме (60 нг/мл). АЧТВ >80 с при последнем приеме дабигатрана 10–16 ч назад указывает на высокий риск кровотечения [63]. Еще одним высокочувствительным методом, который позволяет напрямую измерять активность прямых ингибиторов тромбина, является определение экаринового времени, однако этот тест не стандартизирован и не применяется в широкой клинической практике [63]. Определение уровня ингибитора тромбина кровяного сгустка (Hemoclot® Thrombin Inhibitor assay) — точный, чувствительный и надежный анализ, который используется для оценки концентрации в плазме ингибиторов тромбина, в том числе дабигатрана. Данный метод охватывает широкий диапазон концентраций дабигатрана в плазме — до 4000 нМ, что значительно превышает ожидаемую максимальную концентрацию препарата в плазме пациентов (при приеме дабигатрана по 150 мг дважды в день в среднем C_{max} в плазме через 2 ч после приема составляет 175 нг/мл, а средняя C_{trough} через 10–16 ч — 91 нг/мл, при его назначении по 110 мг дважды в день — 126 и 65 нг/мл соответственно). На настоящий момент данный метод является предпочтительным для определения концентрации дабигатрана в плазме. Однако этот тест до сих пор недоступен за пределами Европы [65, 71]. Жидкостная tandemная хромато-масс-спектрометрия (LC-MS/MS) позволяет измерять концентрацию дабигатрана в плазме более точно, чем Hemoclot и экариновый тест, является точной при измерении даже низких концентраций дабигатрана в плазме [68]. При приеме ривароксабана отмечается удлинение протромбинового времени, напрямую связанное с концентрацией препарата в крови, однако показатели различаются в зависимости от применяемого тромбопластинового реагента, поэтому мониторинг МНО не пригоден для оценки активности ривароксабана [48, 62]. Ривароксабан также удлиняет АЧТВ, но его влияние на АЧТВ меньше, чем на протромбиновое время. Он не оказывает никакого действия на тромбиновое время. Тесты на анти-Ха-активность также могут использоваться для количественной оценки активности ривароксабана, но они обычно доступны только в специализированных лабораториях [15]. Как и другие доступные антикоагулянты, НОАК могут оказывать влияние на результаты определения ВА, причем не только на скрининговые, но и на подтверждающие тесты [70]. Вопрос о мониторинге ВА и показателей свертывания крови у больных, позитивных по ВА, остается открытым.

Кровотечение — наиболее грозное осложнение терапии любым антикоагулянтом. На настоящий момент отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования по лечению кровотечений у пациентов, получающих НОАК. Однако в связи с широким внедрением в практику данной группы препаратов появляется и необходимость в разработке стандартов ведения пациентов при возникновении кровотечения. Имеющиеся рекомендации по лечению кровотечений на фоне использования НОАК основаны на опубликованных пособиях, а также рекомендациях, которые содержатся в инструкциях к препаратам [16, 48, 60, 62, 71]. Период полувыведения у всех НОАК короткий, в связи с чем тактикой выбора при малых или механически контролируемых кровотечениях является прекращение приема препарата. При нормальной почечной и печеночной функции НОАК выводятся из организма в течение нескольких часов после приема последней дозы [60]. Лечение больших и жизнеугрожающих кровотечений представляет

ся сложной задачей. Согласно существующим рекомендациям [16, 48, 71], при больших кровотечениях необходимо прекратить прием НОАК, применить местные кровоостанавливающие средства, выполнить общий анализ крови, коагулограмму, анализы по оценке почечной и печеночной функции. В случае недавнего приема дабигатрана или ривароксабана эффективным является назначение активированного угля [60, 62]. При приеме дабигатрана и ривароксабана можно использовать концентрат протромбинового комплекса или активированный концентрат протромбинового комплекса. При кровотечениях на фоне лечения дабигатраном рекомендуется проведение гемодиализа. Ривароксабан хорошо связывается с белками плазмы, поэтому в данном случае диализ, по всей видимости, будет неэффективен [60].

При необходимости оперативного вмешательства в случае приема НОАК не требуется предоперационное применение («bridge»-терапия) низкомолекулярных гепаринов. Это связано с тем, что НОАК обладают предсказуемой фармакокинетикой, коротким периодом полувыведения, быстрым началом действия после их приема [72]. У пациентов с клиренсом креатинина 50–80 мл/мин дабигатран следует отменить за 72 ч до большой операции или операции с большим риском кровотечения, за 48 ч до малой операции или операции со стандартным риском кровотечения. При клиренсе креатинина 30–50 мл/мин дабигатран следует отменить за 4–5 дней до большой операции или операции с большим риском кровотечения, за 72 ч до малой операции или операции со стандартным риском кровотечения [16, 73, 74]. При экстренном хирургическом вмешательстве хирург должен взвесить необходимость вмешательства и риск кровотечения при операции. При отсутствии кровотечения не показано профилактическое применение компонентов крови, например протром-

бинового комплекса, для реверсии эффекта ривароксабана. После планового или экстренного хирургического вмешательства терапию ривароксабаном или дабигатраном следует возобновить как можно скорее при отсутствии противопоказаний из-за высокого риска рецидива тромбоза при АФС [59, 75, 76].

Приведенные данные подтверждают необходимость продолжения проспективных исследований применения НОАК при различных локализациях тромбоза у больных АФС. Рутинный мониторинг степени коагуляции (как при лечении варфарином) обычно не требуется, но в особых ситуациях (перед оперативным вмешательством, при передозировке, развитии тромбоза, инсульта или кровотечения) существует необходимость лабораторного контроля при использовании данных препаратов. Он может быть показан и в других ситуациях, таких как почечная недостаточность, проведение кардиоверсии, процедуры абляции, стентирования или при переходе с известных антикоагулянтов (варфарин, гепарин, низкомолекулярные гепарины) на прием НОАК.

Прозрачность исследования

Обзор литературы написан в рамках выполнения научной темы №362 «Тромбозы при ревматических заболеваниях», утвержденной ученым советом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 424 с. [Nasonov EL, editor. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antifosfolipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 424 p.].
2. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии. *Consilium medicum*. 2002;(4):408-15 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and treatment principles. *Consilium Medicum*. 2002;(4):408-15 (In Russ.)].
3. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56–71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (A Lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
4. Erkan D, Pierangeli SS, editors. Antiphospholipid syndrome: insights and highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. New York: Springer Science+Business Media; 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-3194-7_17
5. Asherson RA, Cervera R, Piette J-Ch, Shoenfeld Y, editors. The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis. New York: Elsevier; 2002. P. 3-445.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
7. Levine J, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:752-63. doi: 10.1056/NEJMra002974
8. Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Раденска СГ и др. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. Терапевтический архив. 1995;(5):41-4 [Alekbberova ZS, Reshetnyak TM, Radenska SG, et al. Vasculopathy in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1995;(5):41-4 (In Russ.)].
9. Lie JT. Pathology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, eds. The antiphospholipid syndrome. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996. P. 89-104.
10. Austin S, Cohen H. Antiphospholipid syndrome. *Medicine*. 2009;34:472-5. doi: 10.1053/j.mpmed.2006.08.012
11. Середавкина НВ, Решетняк ТМ. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):115-21 [Seredavkina NV, Reshetnyak TM. The IX European forum on antiphospholipid antibodies. A brief review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):115-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-115-121
12. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S. doi: 10.1378/chest.11-2301 PMID: 22315268
13. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) – Guidelines for General Haematology, Haemostasis and Thrombosis. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154:311-24. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21671894

14. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376:1498-509. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20822807
15. Arachchillage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jun;15(6):331. doi: 10.1007/s11926-013-0331-5. PMID: 23649961
16. Boehringer Ingelheim International GmbH, 21/09/2012. Available from: www.emc.medicines.org.uk
17. Xarelto 10 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics (SPC), EU. Bayer HealthCare AG. Date of first authorisation/ renewal of authorisation: 30/09/08. Date of revision 12/2011. Available from: www.emc.medicines.org.uk
18. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2011;62:41-57. doi: 10.1146/annurev-med-062209-095159. PMID: 21226611
19. Frost C, Yu Z, Nepal S, et al. Apixaban, an oral direct, factor Xa inhibitor: multiple ascending-dose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 2:P-M-664.
20. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159:331-9. doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.035. PMID: 20211292
21. Patel M; for the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – Once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340-7. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.025
22. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Oct;72(4):581-92. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x. PMID: 21241354
23. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640723. doi: 10.1155/2013/640723. Epub 2013 Dec 22. PMID: 24455237
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717844
25. Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003 Nov 22;362(9397):1691-8. PMID: 14643116
26. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):690-8. PMID: 15701910
27. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Cleve Clin J Med*. 2013 Jul;80(7):443-51. doi: 10.3949/ccjm.80a.13025. PMID: 23821689
28. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatranetexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the Re-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-85. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x
29. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):764-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24344086
30. NICE technology appraisal guidance 249. Dabigatranetexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. March 2012. Available from: www.nice.org.uk/TA249
31. Approval Drugs by FDA. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs>
32. Guidance in development. Pulmonary embolism (acute treatment, VTE prevention) – rivaroxaban [ID569]. Available from: www.nice.org.uk
33. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, et al. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1195-9. doi: 10.3899/jrheum.081194. Epub 2009 May 15. PMID: 19447935
34. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Aug;41(8):924-9. PMID: 12154210
35. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):397-9. doi: 10.1136/ard.2008.096669. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18812393
36. Gage BF. Can we rely on Re-LY? *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1200-2. doi: 10.1056/NEJMe0906886. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717843
37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1875-6. doi: 10.1056/NEJMc1007378. PMID: 21047252
38. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al; RECORD 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1673-80. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60734-0. Epub 2009 May 4. PMID: 19411100
39. Patel MR, Mahaffey KW, Gar J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (and supplementary appendix). *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830957
40. NICE technology appraisal guidance 256. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. May 2012. Available from: www.nice.org.uk/TA256
41. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism (and supplementary appendix). *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21128814
42. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21870978
43. Eliquis 2.5 mg film-coated tablets film-coated tablets Summary of Product Characteristics (SPC) last updated on the eMC: 03/12/2012. Available from: www.emc.medicines.org.uk
44. Guidance in development. Stroke and systemic embolism (prevention, non-valvular atrial fibrillation) – apixaban [ID500]. Available from: www.nice.org.uk
45. Reference ID: 3212129. Available from: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda
46. NICE technology appraisal guidance 261. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. July 2012. Available from: www.nice.org.uk/TA261
47. Guidance in development. Dabigatranetexilate for the treatment of acute venous thromboembolic events (ID108). Available from: www.nice.org.uk
48. Xarelto 20 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics (SPC), EU. Bayer Health Care AG. Last updated on the eMC: 04/12/2012. Available from: www.emc.medicines.org.uk
49. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22449293

50. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;36(6):594-604. doi: 10.1056/NEJMoa0810773. PMID: 19657123
51. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010;375(9717):807-15. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62125-5. PMID: 20206776
52. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement (ADVANCE-3). *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487-98. doi: 10.1056/NEJMoa1006885. PMID: 21175312
53. NICE technology appraisal guidance 245. Venous thromboembolism – apixaban (hip and knee surgery). January 2012. Available from: www.nice.org.uk/TA_245
54. Schulman S, Kearon C, Kakkar, et al; for the Re-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2341-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598. PMID: 19966341
55. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23216615
56. Development status of rivaroxaban, apixabanedoxaban and dabigatran. Available from: www.clinicaltrials.gov
57. Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:79-99. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134633. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21819239
58. Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost.* 2012;10(10):1979-87. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04866.x. PMID: 22827490
59. Buller HR. Once-daily oral rivaroxaban versus placebo in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism, the Einstein-Extension Study. Late Breaking Abstracts LBA-2. 51st ASH Annual Meeting and Exposition; 2009.
60. Harder S. Renal profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(7):964-75. doi: 10.1177/0091270011409231. Epub 2011 May 24. PMID: 21610202
61. Cohen H, Machin SJ. Antithrombotic treatment failures in antiphospholipid syndrome: the new anticoagulants? *Lupus.* 2010;19:486-91. doi: 10.1177/0961203310361355. PMID: 20353992
62. Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2012;159(4):427-9. doi: 10.1111/bjh.12052. PMID: 22970737
63. Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatranetexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010 Jun;103(6):1116-27. doi: 10.1160/TH09-11-0758. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20352166
64. Pradaxa®. Summary of Product Characteristics, 2011. Boehringer Ingelheim.
65. Liesenfeld KH, Schafer HG, Troconiz IF, et al. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(5):527-37. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02667.x. PMID: 17061960
66. Van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med.* 2012 Apr;125(4):417-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.017. Epub 2012 Feb 3. PMID: 22306274
67. Agarwal MB, Verma S, Mahapatra M, et al. Balancing efficacy and bleeding risk in the prevention of stroke due to atrial fibrillation with newer oral anticoagulants. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012 Sep;28(3):129-43. doi: 10.1007/s12288-012-0167-6. Epub 2012 Jul 28. PMID: 23997448
68. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Nov;69(11):1875-81. doi: 10.1007/s00228-013-1550-4. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23784008
69. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012 Mar;23(2):138-43. doi: 10.1097/MBC.0b013e32834f1b0c. PMID: 22227958
70. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'Adamo MA, et al. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(2):144-50. doi: 10.1111/ijlh.12138. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24034808
71. Makris M, Joost J, van Veen JJ, et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haem.* 2012;160:35-46. doi: 10.1111/bjh.12107. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23116425
72. Turpie AGG, Kreutz R, Llau J, et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2012;108:876-86. doi: 10.1160/TH12-03-0209. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23014816
73. Spyropoulos ACD, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012;120(15):2954-62. doi: 10.1182/blood-2012-06-415943. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22932800
74. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood.* 2012;119(13):3016-23. doi: 10.1182/blood-2011-10-378950. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22302737
75. Llau JV, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:661-6. doi: 10.1097/ACO.0b013e32832eb8ab. PMID: 19568169

**Ответы на вопросы к лекции
О.А. Антелавы
«Полимиозит/дерматомиозит:
дифференциальная диагностика»
(с. 198):**

- 1 – Б**
- 2 – А**
- 3 – Г**
- 4 – А**
- 5 – В**
- 6 – Д**

Панникулит при дерматомиозите

Антелава О.А.¹, Егорова О.Н.², Белов Б.С.²,
Раденска-Лоповок С.Г.², Хелковская-Сергеева А.Н.², Глухова С.И.²

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

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

Контакты: Ольга Алексеевна Антелава; antelavao@gmail.com

Contact: Olga Antelava; antelavao@gmail.com

Поступила 17.11.15

Дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ) относятся к идиопатическим воспалительным миопатиям (ИВМ) и характеризуются воспалительным поражением скелетной мускулатуры. При ДМ, в отличие от ПМ, наблюдается поражение кожи, которое служит патогномоничным признаком данного состояния. Одним из редких кожных проявлений при этой патологии является панникулит (Пн).

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные особенности ИВМ, сопровождающихся Пн, и разработать рекомендации по ведению таких больных.

Материал и методы. Обследовано 318 пациентов (75 мужчин и 243 женщины) в возрасте от 18 до 80 лет с диагнозом ИВМ и средней длительностью болезни 18,97±7,4 мес, которые наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 1996 по 2015 г.

Результаты и обсуждение. У 12 (3,8%) из 318 больных верифицирован лобулярный Пн, который в 100% случаев ассоциирован с диагнозом ДМ. Клиническая картина в этой группе больных также характеризовалась поражением кожи в виде эритемы на лице, туловище и эритемы Готтрона (в 100% случаев), околоногтевых капилляритов (91,7%), язвенно-некротического васкулита (57,3%), параорбитального отека (75%), лихорадки (41,7%), алопеции (50%) и суставного синдрома (25%).

Заключение. Развитие Пн связано с острым периодом ДМ, а появление новых очагов — с обострением этого заболевания, что требует проведения активной терапии.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные миопатии; дерматомиозит; панникулит.

Для ссылки: Антелава ОА, Егорова ОН, Белов БС и др. Панникулит при дерматомиозите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):227–232.

PANNICULITIS IN DERMATOMYOSITIS

Antelava O.A.¹, Egorova O.N.², Belov B.S.², Radenska-Lopovok S.G.², Khelkovskaya-Sergeeva A.N.², Glukhova S.I.²

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) belong to idiopathic inflammatory myopathies (IIM) and are characterized by inflammatory injury to the skeletal muscles. In DM, unlike PM, there is skin injury that serves as a pathognomonic sign of this condition. Panniculitis (PN) is one of the rare cutaneous manifestations in this disease.

Objective: to investigate the clinical and laboratory characteristics of IIM accompanied by PN and to elaborate guidelines for managing these patients.

Subjects and methods. Examinations were made in 318 patients (75 men and 243 women) aged 18 to 80 years who were diagnosed with IIM (mean disease duration of 18.97±7.4 months) and followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 1996 to 2015.

Results and discussion. In 12 (3.8%) of the 318 patients, lobular PN that was associated with the diagnosis of DM verified in all cases. The clinical picture in this patient group was also characterized by skin injury as erythema on the face and trunk and Gottron's papules (100%), periungual capillaritis (91.7%), ulceronecrotic vasculitis (57.3%), periorbital edema (75%), fever (41.7%), alopecia (50%), and joint involvement (25%).

Conclusion. The development of PN is associated with the acute period of DM and the emergence of new foci is related to an exacerbation of this disease, which requires active therapy.

Key words: idiopathic inflammatory myopathies; dermatomyositis; panniculitis.

For reference: Antelava OA, Egorova ON, Belov BS, et al. Panniculitis in dermatomyositis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):227–232 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-227-232>

Полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ) и ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) относятся к идиопатическим воспалительным миопатиям (ИВМ). Они характеризуются воспалительным поражением скелетной мускулатуры в виде слабости проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, мышц шеи, глотки, гортани. Помимо мышечного поражения, типичными для ДМ считаются яркие изменения кожного покрова — эритема на лице, груди, плечах, спине, коже тыльной поверхности пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, локтевых и коленных суставов, параорбитальный гелиотропный отек, панникулит (Пн) [1]. Поражение кожи может служить одним из первых клинических проявлений болезни, причиняющих страдание больному. При прогрессировании и распространении поражения нарастает и мышечная слабость, постепенно меняется

внешний облик больного. Присоединение висцеральной патологии существенно ухудшает прогноз и способствует значительному снижению качества жизни больных ПМ или ДМ с антисинтетазным синдромом [2].

Основными лабораторно-инструментальными характеристиками, отражающими выраженность мышечного повреждения, являются: уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови, наличие воспалительной активности по данным игольчатой электромиографии (и-ЭМГ), некроз и лимфогистиоцитарная инфильтрация в мышечном биоптате [3].

Значимость поражения кожи при ДМ подчеркивают многие исследователи [1–4], но признаки воспаления подкожной жировой клетчатки (ПЖК) у этих больных представлены в единичных наблюдениях [5–8].

Одним из редких проявлений ПМ/ДМ является Пн.

Истинная клиническая и прогностическая значимость Пн при ДМ в настоящее время остается недооцененной, поскольку он имеет весьма широкий клинический диапазон — от едва заметного уплотнения ПЖК и блюдцеобразных очагов липоатрофии (рис. 1), до глубокого, длительно не заживающего инфильтративно-язвенного поражения (рис. 2, а–в), оставляющего впоследствии кальцификаты или грубые рубцовые изменения.

Изменения лабораторных показателей при Пн носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса. Поэтому они (за исключением β 1-антитрипсина, амилазы и липазы) позволяют судить лишь об активности болезни, а не о нозологической принадлежности. Большое значение для верификации Пн имеет гистоморфологическая картина, характеризующаяся некрозом адипоцитов, инфильтрацией ПЖК воспалительными клетками и переполненными жиром макрофагами («пенистые клетки») [9, 10]. Гистопатологическая картина Пн при ДМ малоизученна.

В связи с этим весьма перспективным является изучение клинико-лабораторных особенностей Пн при ИВМ.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-лабораторных особенностей ИВМ, сопровождающихся Пн, и разработки рекомендаций по ведению таких больных.

Материал и методы

В исследовании участвовали 318 больных ИВМ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 1996 по 2015 г. с достоверным диагнозом ПМ/ДМ, отвечающим критериям A. Bohan и J.B. Peter 1975 г. [11].

Критерии исключения: выраженные нарушения функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, беременность и кормление грудью. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие.

Всем больным проводили комплексное обследование:

1. Клиническое обследование включало сбор анамнеза (с учетом коморбидности, аллергологического статуса, наследственности, сопутствующего приема препаратов и т. д.), а также исследования по органам и системам [12].

Мануальное мышечное тестирование (manual muscle testing — ММТ) проводилось согласно рекомендациям Международной группы исследователей по оценке миозита и клинических исследований (IMACS) [13] и включало индекс оценки 8 и 24 мышц (ММТ8, норма 80 баллов; ММТ24, норма 260 баллов) по 10-балльной шкале аксиальных, проксимальных и дистальных групп мышц. Оценка объема движений проводилась в горизонтальной и вертикальной плоскостях при сопротивлении силе давления тестирующего врача.

При оценке выраженности Пн учитывали распространенность, окраску и число пораженных участков.

Интенсивность их болезненности определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя.

2. Лабораторно-инструментальное исследование проводили по единому алгоритму, включающему определение СОЭ, уровней КФК, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ-Нер2), антител к двуспиральной ДНК (анти-дс-ДНК), а также компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки.

3. Биопсию кожи и ПЖК выполняли из очага наибольшего поражения с последующим патоморфологическим исследованием.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Количественные переменные описывались средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), медианой [25-м; 75-м перцентилями]. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами).

Результаты

В результате обследования 318 пациентов с ИВМ Пн выявлен у 12 (3,8%) из них в том числе у двух детей. Во всех



Рис. 1. Очаги липоатрофии на груди и медиальной поверхности плеча. Симптом «блюдца» при лобулярном Пн (ЛПн)

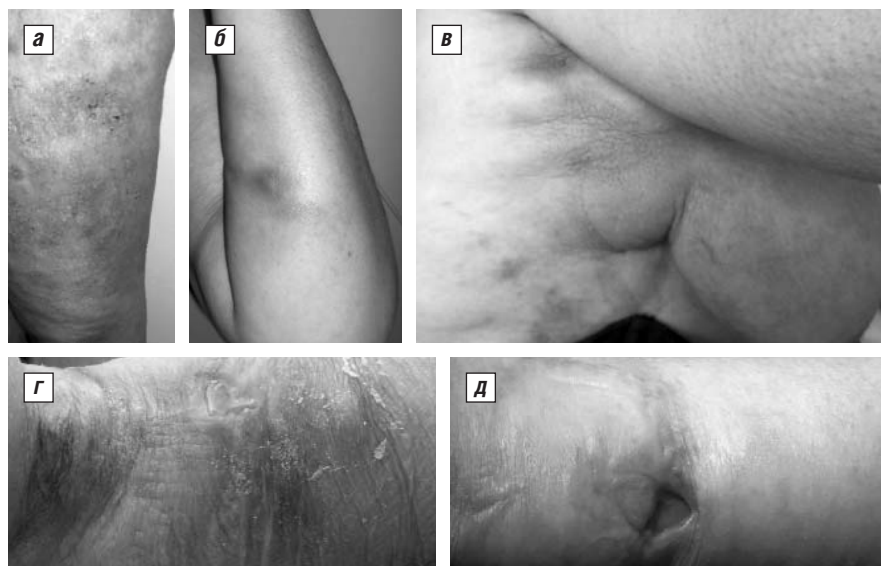


Рис. 2. Пациентка И., 61 год. Пн при ДМ с длительно не заживающим инфильтративно-язвенным поражением кожи и ПЖК. а – в – поражение соответственно бедра, предплечья и подмышечной области, за 5 мес предшествующее развитию мышечной слабости; г, д – активность Пн, сохраняющаяся при нарастании мышечной силы на фоне терапии

12 случаях верифицирован ДМ, при этом у 9 больных — в острый период начала болезни, у двух больных уплотнения возникли при обострении хронического ДМ; у одной пациентки признаки Пн присутствовали в качестве моносимптома и предшествовали манифестации клинической картины ДМ. Соотношение мужчин и женщин составило 3:9 (25%:75%), средний возраст — $47,2 \pm 19,2$ года. Никто из пациентов с Пн не имел тяжелых сопутствующих заболеваний, включая онкологические. У одной больной имело место носительство хронического гепатита В, у другой — гепатита С, что не требовало дополнительной специфической терапии.

Группа больных с уплотнениями при ДМ была однородна, поскольку основные характеристики и показатели, отражающие активность болезни внутри нее были сопоставимы (см. таблицу). Конституциональные проявления были представлены лихорадкой ($n=11$) и снижением массы тела ($n=3$). В клинической картине присутствовали также алопеция ($n=6$) и неэрозивный артрит ($n=3$).

Средние значения основных показателей активности болезни составляли: ММТ8 = $47,8 \pm 16,1$ балла; ММТ24 = $183,0 \pm 34,1$ балла, что свидетельствовало о существенной потере мышечной силы.

В исследуемой группе больных привлекала внимание выраженность кожных проявлений. Так, эритема на лице, туловище и эритема Готтрона наблюдалась у всех 12 пациентов, околоногтевые капилляриты — у 11 (91,7%), язвенно-некротический васкулит — у 7 (57,3%), параорбитальный гелиотропный отек — у 9 (75%).

Характерная для ДМ кожная симптоматика у 12 пациентов ассоциировалась с асимметричными узлами на туловище (75%), верхних (83%) и нижних (57%) конечностях, на голенях локализации не отмечалось. В 92% случаев отмечено незначительное (до пяти) число участков пораженной кожи.

Общая характеристика больных ДМ с Пн ($n=12$)

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужчины	3 (25)
женщины	9 (75)
Возраст, годы, $M \pm \delta$	$47,25 \pm 19,2$
Длительность заболевания, мес, $M \pm \delta$	$61,9 \pm 18,2$
Кожные проявления ДМ, n (%):	
эритема на лице	12 (100)
эритема на туловище	9 (75)
эритема Готтрона	11 (91,7)
околоногтевые капилляриты	11 (91,7)
язвенно-некротический васкулит	7 (57,3)
ММТ24, $M \pm \delta$	$183 \pm 48,5$
КФК, Ед/л, $M \pm \delta$	2910 ± 1350
Распространенность уплотнения Пн, n (%):	
верхние конечности	10 (83)
нижние конечности:	
голень	0
бедро	2 (17)
туловище	9 (75)
Асимметричность уплотнений Пн, n (%)	12 (100)
Блезненность уплотнения, мм ВАШ, $M \pm \delta$	$65 \pm 19,8$
Число узлов <5, n (%)	11 (92)
Дистрофия ПЖК («симптом блюдца»), n (%)	12 (100)

Во всех случаях узлы были изолированы друг от друга, четко отграничены от окружающей ткани, имели окраску от розового до красного цвета. Размер узлов колебался от 3 до 6 см, с умеренной болезненностью при пальпации до 65 мм ВАШ. У 4 пациентов узлы сливались в конгломераты различного размера, неправильной формы, с четкими границами. И только у одной пациентки (см. рис. 2, а–д) наблюдалась обширная распространенность очагов поражения с вовлечением конечностей туловища, подмышечной области и латеральной поверхности молочной железы. У всех наблюдаемых выявлены блюдецобразные западения кожи вследствие атрофии ПЖК (см. рис. 1), что является специфичным для ЛПн.

У всех пациентов зафиксировано повышение уровня КФК до $2910,2 \pm 3599,4$ Ед/л, что в 15 раз превышало норму. У 12 больных отмечено небольшое повышение СОЭ ($21,4 \pm 14,1$ мм/ч), но значимых различий в зависимости от течения и формы заболевания не отмечено. Тяжелых соматических патологических изменений в результате обследования не выявлено.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у двух пациентов. В области гиподермы выявлена скудная лейко-лимфоцитарная инфильтрация, расширение соединительнотканного септ, единичные многоядерные клетки и очаги некроза с пролиферацией липоцитов, что соответствует картине ЛПн.

Все пациенты принимали глюкокортикоиды (ГК) в дозе от 50 до 80 мг/сут в пересчете на преднизолон. Цитостатическую терапию получали все больные ДМ с Пн: азатиоприн 100–150 мг/сут ($n=6$), циклофосфан (ЦФ) 800–1000 мг/мес ($n=4$), микофеналата мофетил (ММФ) 1,5–2,0 г/сут ($n=8$). В 83% случаев потребовалось проведение интенсивной терапии солу-медролом 1,0–3,0 г/мес.

Терапевтический эффект, отмеченный у 11 (91,5%) больных, проявлялся как нарастанием мышечной силы, так и уменьшением распространенности уплотнений, их размеров и болезненности узлов по ВАШ. У одной пациентки (см. рис. 2) на фоне положительной динамики со стороны основного заболевания отмечалось появление новых узлов.

Представляем наиболее интересные наблюдения.

На рис. 3 представлены фотографии пациентки Ф. в возрасте 26 лет и 31 года (дебют заболевания в 18 лет) в период обострения болезни (см. рис. 3, а) на фоне отмены ГК и инсоляции в 2009 г. (через 7 лет от дебюта болезни) и при отсутствии клинико-лабораторной активности ДМ (см. рис. 3, б) на фоне лечения преднизолоном в дозе 5 мг/сут в 2015 г. Терапия активного ДМ включала ГК 1 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон), цитостатики не назначали из-за сопутствующей инфекции (заглоточный абсцесс, аспирационная пневмония).

На рис. 4 представлены фотографии пациентки Р., 23 лет (дебют заболевания в 15-летнем возрасте). На момент съемки клинико-лабораторных признаков обострения болезни не отмечалось. Однако динамическое наблюдение показало, что проявления Пн опережали развитие других признаков активности болезни примерно на 1–1,5 мес.

Мы также располагаем наблюдениями развития кальцифицирующего Пн у пациентки П., 57 лет, с длительностью болезни 5 лет и ее обострением, начавшимся на фоне инсоляции и сопровождающимся появлением болезненных гиперемизированных очагов на животе (рис. 5) и в области плеча с по-

следующей кальцификацией. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), проведенного в острый период, в проекции передней брюшной стенки справа в мезогастральной области на участке 6–7 см определяется неравномерное утолщение кожных покровов, отек интерстициальной и мышечной ткани с гипохогенными участками, мышцы местами уплотнены, с депозитами кальция размером до 1 мм в межмышечных пространствах. Заключение: лобулярный панникулит, кальциноз мягких тканей. Поскольку обострение ДМ диагностировано на начальном этапе, повышение дозы ГК до 30 мг (в пересчете на преднизолон) было достаточным. Нормализация клинико-лабораторных показателей, характеризующих активность ДМ, коррелировала с купированием воспалительных изменений ПЖК и последующим формированием подкожных кальцинатов.

На рис. 6, а, б изображены очаги Пн области ягодицы, на рис. 6, в – плеча пациентки Д., 53 лет, с ДМ (длительность болезни около 1 года). Динамическое наблюдение выявило впоследствии прогрессирующее интерстициальное поражение легких (ИПЛ).

Представляет интерес следующее наблюдение (рис. 7). Пациент А., 50 лет, страдает ДМ (длительность болезни 1 год) с антисинтетазным синдромом, включающим тяжелое ИПЛ с развитием дыхательной недостаточности 2-й степени. Выраженность Пн коррелировала с активностью основного заболевания (классической клинико-лабораторной картиной ДМ), но не с прогрессированием интерстициального процесса.

Особого внимания заслуживает наблюдение пациентки И., 61 года (см. рис. 2), у которой появление острого Пн, сопровождающегося высокими показателями лабораторной активности, приблизительно за 11 мес предшествовало манифестации классической клинической картины ДМ. Обращала на себя внимание выраженная распространенность очагов поражения с вовлечением конечностей (см. рис. 2, а, б), туловища, подмышечной области и латеральной поверхности молочной железы (см. рис. 2, в); исключалась отечно-инфильтративная форма рака молочной железы. При патоморфологическом исследовании узла из правой аксиллярной области выявлено расширение соединительнотканых септ, в которых определялись воспалительные инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов (рис. 8). Встречались эозинофилы и единичные плазматические клетки. Лимфатические сосуды расширены. В жировых дольках имелись скудные лимфоцитарные воспалительные инфильтраты, пенистые клетки. Заключение: септально-лобулярный Пн. Особенностью данного наблюдения является агрессивное течение Пн и, как следствие, чрезвычайно трудная его курабельность. Так, при достижении положительной динамики со стороны мышечного синдрома на фоне терапии ГК (60 мг преднизолона) пациентка отмечает появление новых болезненных очагов (см. рис. 2, г, д) с характерной дальнейшей эволюцией и крайне медленным заживлением.

Обсуждение

Ассоциация Пн с ДМ мало освещена в зарубежной литературе и практически не описана в отечественной, что объясняется редкостью его явной манифестации и, в основном, субклиническим течением, а случаи его выявления представляют собой гистологическую находку [14]. В нашем исследовании Пн был выявлен у 12 (3,8%) из 318 больных с ИВМ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 1996 по 2015 г.

В выборке преобладали женщины (9 из 12 пациентов) в возрасте $47,25 \pm 19,2$ года. Другие исследователи также указывают на развитие этой патологии преимущественно у женщин [13, 14].

Согласно описанным в литературе наблюдениям, наиболее часто ЛПн встречается при ЮДМ [15]. Так, первое упоминание принадлежит С. Commens и соавт. [5], которые описали 10-летнего мальчика с ЮДМ и несколькими асимметричными очагами Пн (по типу липоатрофии), подтвержденного морфологическим исследованием участ-



Рис. 3. Пациентка Ф. с Пн при ДМ. а, б – 2009 г., период обострения болезни, активный Пн (область плеча и поясницы); в – 2015 г., ремиссия ЮДМ: отсутствие клинико-лабораторной активности ДМ, остаточные явления – очаги липодистрофии



Рис. 4. Пациентка Р. Уплотнение на внутренней поверхности бедра



Рис. 5. Пациентка П. Кальцифицирующий ЛПн при ДМ



Рис. 6. Очаги Пн в области ягодицы (а, б) и плеча (в) у пациентки Д., 53 лет, с ДМ



Рис. 7. Пн у пациента А. с ДМ и антисинтетазным синдромом

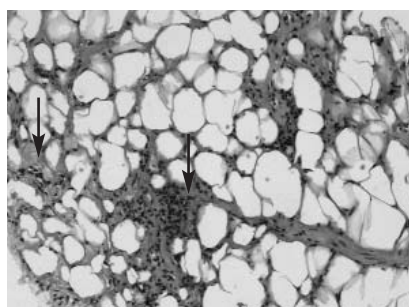


Рис. 8. Патоморфологическая картина Пн у пациентки И. с диагнозом ДМ. Лимфогистиоцитарные инфильтраты в дольках клетчатки (стрелка в центре). Липонекроз (стрелка слева)

ка кожи и ПЖК, развившегося до клинических проявлений ДМ. В 1999 г. [16] было опубликовано описание 14-летнего афроамериканца с четырехлетним анамнезом ЮДМ до появления уплотнений в виде бляшек и узелков на проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, области ягодиц. Морфологическая картина мышцы соответствовала ДМ, а участка уплотнения — ЛПн; признаков кальцификации на момент исследования не наблюдалось. Более редки описания Пн у взрослых пациентов, у которых он может появляться после развития классических признаков ДМ, одновременно с ними либо опережать их. Имеется описание тяжелого кальцифицирующего Пн у двух взрослых больных, сопровождающегося выраженными болями и функциональной недостаточностью пораженных областей [16]. Другими авторами упоминается течение Пн на протяжении 14 мес как моносимптома ДМ [7]. Теми же авторами описана 30-летняя пациентка с клиническими и патоморфологическими признаками Пн, появившимися через 2 мес после возникновения классической картины ДМ и регрессировавшими на фоне лечения ГК. В нашем исследовании была одна пациентка с аналогичными проявлениями Пн, которые, вероятно, свидетельствовали об активности болезни в дебюте или при обострении, что требовало назначения агрессивной терапии.

В литературе обсуждается развитие Пн при ДМ, обусловленном онко- и гематопатологией. Так, у 63-летней пациентки с паранеопластическим ДМ (аденокарцинома яичников) был выявлен Пн, развившийся в период рецидива злокачественного процесса [17]. У больной отмечалось появление множественных болезненных эритематозных подкожных узелков на обоих предплечьях, бедрах и ягодицах. Морфологическая картина свидетельствовала о лимфоплазмоцитарном инфильтрате при Пн с депозитами муцина в дерме. Эти изменения соответствовали картине Пн при смешанном заболевании соединительной ткани. Применение метотрексата в течение 10 мес позволило достигнуть регрессии очагов Пн [14].

Другой случай ЛПн, развившегося на бедре у молодого человека с ДМ через 15 мес от дебюта болезни, расценивался как проявление панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы. Картина патоморфологического обследования несколько напоминала цитофагический гистиоцитарный Пн, ассоциированный с локальным миозитом и значительным количеством макрофагов, вызывающих некроз *m. sartorius*. Исключали вторичный ДМ на фоне Т-клеточной лимфомы [18, 19]. Успешное применение ГК в сочетании с азатиоприном позволило достигнуть регресса лобулярных очагов. Авторы приходят к выводу, что фокусное поражение ткани, в основе патогенеза которого лежит активация Т-клеток, объединяет ДМ, цитофагический гистиоцитарный Пн и воспалительную миопатию с большим количеством макрофагов [20].

Разработанный нами диагностический алгоритм обследования больных с Пн [12] позволил исключить у всех изученных пациентов идиопатический Пн Вебера—Крисчена, системную красную волчанку, панкреатический Пн, Пн, ассоциированный с онкопатологией, лимфопролиферативные заболевания и т. д.

Как следует из описанных в литературе и собственных наблюдений, развитие Пн, как правило, наблюдается на фоне острого течения основного заболевания — либо в дебюте, либо при обострении болезни, иногда предшествуя ее развернутой картине. Так, все наши пациенты в период манифестации Пн имели высокую активность ДМ, что характеризовалось высокими индексами ММТ8 ($47,8 \pm 16,2$ балла) и ММТ24 ($183,0 \pm 34,1$ балла), а также выраженными кожными проявлениями (см. таблицу).

Клиническая картина Пн при ДМ в целом согласуется с известными описаниями поражения ПЖК при этом заболевании [9–12]. Первичным элементом является наличие асимметричных болезненных узлов [9, 10]. Во всех случаях яркая симптоматика Пн ассоциировалась с симптомом «блюдца» (см. рис. 1), что подтверждает развитие поствоспалительной атрофии ПЖК, характерной для ЛПн [9, 10].

На основании проведенного клинко-лабораторного исследования больных ДМ мы предположили, что Пн в данной когорте пациентов является показателем активности основного заболевания. В литературе подобных данных нам не встретилось.

Патоморфологическая картина Пн при ДМ изучена мало. В наблюдении О. Ishikawa и соавт. [10] описан цитотоксический инфильтрат с лимфоцитами, эпителиоидными и плазматическими клетками в жировой ткани, с различной степенью его альтерации и фиброза.

По нашим данным, появление новых очагов наиболее часто коррелирует с обострением ДМ.

Лечение Пн при ДМ окончательно не разработано и проводится в основном эмпирически [9]. Наибольший успех может быть достигнут на ранней стадии в период активной фазы заболевания.

В нашем исследовании на фоне комбинированной терапии ГК и цитостатиками положительная динамика со стороны мышечного синдрома была достигнута у всех больных, при этом обратное развитие Пн наблюдалось в 91,5% случаев.

Чрезвычайно важна профилактика обострения как основного заболевания, так и Пн. При этом большое зна-

чение имеют исключение инсоляции, стрессовых ситуаций, простудных заболеваний и контактов с инфекционными больными, а также санация очагов инфекции и травм, в том числе постинъекционных, и ушибов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об ассоциации Пн с активностью ДМ, наличием кожного синдрома и позитивной динамикой при наиболее успешном лечении в активную фазу болезни.

Исходя из этого очевидна необходимость расширения информированности врачей об этой патологии как о клинически значимом проявлении ДМ и проведения дальнейших исследований по поиску наиболее эффективных методов лечения при торпидных формах Пн в рамках ДМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971-82. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14368-1
2. Антелева ОА, Бондаренко ИБ, Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Респираторные нарушения при полимиозите/дерматомиозите. Современная ревматология. 2014;8(1):31-8 [Antelava OA, Bondarenko IB, Chichasova NV, Nasonov EL. Respiratory disorders in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):31-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-31-38
3. Dalakas M. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheum*. 2006;12(4):219-27. doi: 10.1038/ncprheum0140
4. Braunstein I, Werth VP. Update on management of connective tissue panniculitides. *Dermatol Ther*. 2012 Mar-Apr;25(2):173-82. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01489.x
5. Commens C, O'Neill P, Walker G. Dermatomyositis associated with multifocal lipoatrophy. *J Am Acad Dermatol*. 1990 May;22(5 Pt 2):966-9. doi: 10.1016/0190-9622(90)70137-7
6. Ghali FE, Reed AM, Groben PA, McCauliffe DP. Panniculitis in juvenile dermatomyositis. *Pediatr Dermatol*. 1999 Jul-Aug;16(4):270-2. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.00059.x
7. Arias M, Hernandez MI, Cunha LG, et al. Panniculitis in a patient with dermatomyositis. *An Bras Dermatol*. 2011 Jan-Feb;86(1):146-8. doi: 10.1590/S0365-05962011000100023
8. Solans R, Cortes J, Selva A, et al. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2002 May;46(5 Suppl):S148-50. doi: 10.1067/mjd.2002.107491
9. Белов БС, Егорова ОН, Раденска-Лоповок СГ. Панникулиты в практике ревматолога (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):407-15 [Belov BS, Egorova ON, Radenska-Lopovok SG. Panniculitides in a rheumatologist's practice (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):407-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1253
10. Ishikawa O, Tamura A, Ryuzaki K, et al. Membranocystic changes in the panniculitis of dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 1996 Apr;134(4):773-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb06989.x
11. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344-7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
12. Егорова ОН, Белов БС, Раденска-Лоповок СГ и др. К проблеме дифференциальной диагностики панникулитов. Врач. 2014;(11):14-9 [Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG, et al. The problem of differential diagnosis of panniculitis. *Vrach*. 2014;(11):14-9 (In Russ.)].
13. Антелева ОА, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. Научно-практическая ревматология. 2007;45(1):59-62 [Antelava OA, Nasonov EL. Modern methods of evaluation activity and damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(1):59-62 (In Russ.)].
14. Rashtak S, Pittelkow MR. Skin involvement in systemic autoimmune diseases. *Curr Dir Autoimmune*. 2008;10:344-58. doi: 10.1159/000131754
15. Rivas OMM, Villa VA, Lara GL, et al. Panniculitis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Feb 16. doi: 10.1111/ced.12576 [Epub ahead of print].
16. Abdul-Wahab A, Holden CA, Harland C, Patel S. Calcific panniculitis in adult-onset dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Dec;34(8):854-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03603.x
17. Girouard SD, Velez NF, Penson RT, et al. Panniculitis associated with dermatomyositis and recurrent ovarian cancer. *Arch Dermatol*. 2012 Jun;148(6):740-4. doi: 10.1001/archdermatol.2012.288
18. Kaieda S, Idemoto A, Yoshida N, Ida H. A subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma mimicking dermatomyositis. *Intern Med*. 2014;53(13):1455. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2458
19. Yi L, Qun S, Wenjie Z, et al. The presenting manifestations of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and T-cell lymphoma and cutaneous γ δ T-cell lymphoma may mimic those of rheumatic diseases: a report of 11 cases. *Clin Rheumatol*. 2013 Aug;32(8):1169-75. doi: 10.1007/s10067-013-2258-7
20. Bassez G, Authier FJ, Lechapt-Zalcman E, et al. Inflammatory myopathy with abundant macrophages (IMAM): a condition sharing similarities with cytophagocytic panniculitis and distinct from macrophagic myofasciitis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 May;62(5):464-74. doi: 10.1093/jnen/62.5.464

Экспериментальное профилактическое армирование проксимального отдела бедренной кости при системном остеопорозе – основные вопросы и противоречия в ортопедической практике

Матвеев А.Л.¹, Дубров В.Э.², Минасов Б.Ш.³, Минасов Т.Б.³, Нехожин А.В.⁴

¹ГБУЗ СО «Новокуйбышевская центральная городская больница», Новокуйбышевск, Россия; ²Факкультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», Самара, Россия

¹446200 Самарская область, Новокуйбышевск, ул. Пирогова, 1; ²119192 Москва, Ломоносовский проспект, 31, корп. 5; ³450077 Уфа, ул. Заки Валиди, 47; ⁴443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

¹Novokuibyshevsk Central Town Hospital, Novokuibyshevsk, Russia;

²Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia;

⁴Samara State Technical University, Samara, Russia

¹1, Pirogov St., Novokuibyshevsk, Samara Region 446200; ²31, Lomonosovsky Prospect, Build. 5, Moscow 119192; ³47, Zaki Validi St., Ufa 450077; ⁴244, Molodogvardeiskaya St., Samara 443100

Контакты: Анатолий Львович Матвеев; MAL57@rambler.ru

Contact: Anatoly Matveev; MAL57@rambler.ru

Поступила 02.12.15

Работа посвящена экспериментальному исследованию профилактического армирования проксимального отдела бедренной кости у лиц старшего возраста, страдающих различными заболеваниями, которые вызывают деструктивно-дистрофические изменения в костной ткани и являются причиной патологических переломов. Разработаны методика профилактического армирования и конструкции оригинальных имплантатов для ее проведения, на которые получены патенты Российской Федерации. Проведенные математическое моделирование и стендовые испытания прочности армированной системы «кость–имплантат» доказывают повышение прочности проксимального отдела бедренной кости на 23–93% и снижают вероятность перелома при возникновении низкоэнергетической травмы.

Ключевые слова: проксимальный отдел бедренной кости; профилактическое армирование; имплантаты; математическое моделирование.

Для ссылки: Матвеев АЛ, Дубров ВЭ, Минасов БШ и др. Экспериментальное профилактическое армирование проксимального отдела бедренной кости при системном остеопорозе – основные вопросы и противоречия в ортопедической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):233–238.

EXPERIMENTAL PROPHYLACTIC REINFORCEMENT OF THE PROXIMAL FEMUR IN SYSTEMIC OSTEOPOROSIS: GENERAL PROBLEMS AND CONTRADICTIONS IN ORTHOPEDIC PRACTICE

Matveev A.L.¹, Dubrov V.E.², Minasov B.Sh.³, Minasov T.B.³, Nekhozhin A.V.⁴

The paper deals with an experimental study of prophylactic reinforcement of the proximal femur in old patients suffering from various diseases that induce destructive and dystrophic changes in bone tissue and cause pathological fractures. The authors have developed a prophylactic reinforcement procedure and created the designs of original implants for its performance with the patents of the Russian Federation having been obtained. The performed mathematical modeling and bed tests of the strength of a reinforced bone-implant system prove the increased strength of the proximal femur by 23–93% and lower the risk of fracture in the occurrence of low-energy injury.

Key words: proximal femur; prophylactic reinforcement; implants; mathematical modeling.

For reference: Matveev AL, Dubrov VE, Minasov BSh, et al. Experimental prophylactic reinforcement of the proximal femur in systemic osteoporosis: General problems and contradictions in orthopedic practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):233–238 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-233-238>

Демографические процессы, происходящие в современном обществе, приводят к росту дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательной системы и являются актуальной социальной проблемой во всех развитых государствах [1]. Лечение и профилактика больных старшей группы с повреждением проксимального отдела бедренной кости (ПОБК) остается не до конца решенной проблемой отечественной травматологии, которая обусловлена нарастающим количеством пациентов с этой патологией и необходимостью их продолжительной реабилитации при отсутствии единой концепции лечения [2–4]. Переломы этой локализации у данной категории пациентов относятся к патологическим, так как являются следствием структурной несостоятельности кости и составляют 60–65% всех переломов нижней конечности. Из них 35–40% – это вертельные переломы; 71–85% таких переломов происходит в по-

жиллом и старческом возрасте [5, 6]. Наиболее частой причиной снижения прочности кости являются остеопороз и, значительно реже, опухоли, сопровождающиеся дистрофическими и диспластическими процессами в костях [7–9].

В группу потенциального риска остеопоротических переломов в России входит около 34 млн человек, в то время как в США – 44 млн человек. Согласно прогнозу Международного фонда остеопороза, во всем мире более 2 млн человек в год получают травмы, сопровождающиеся переломом ПОБК, а к 2050 г. ожидается увеличение числа таких пациентов до 6 млн 260 тыс. ежегодно [6, 10]. В России каждый год такую травму получают 100–150 человек на 100 тыс. населения, но выявлена тенденция роста частоты переломов этой локализации. Так, например, в Самарской области она возросла со 104 случаев на 100 тыс. населения в 2006 г. до 270 случаев на 100 тыс.

в 2012 г., а в республике Саха (Якутия) за период с 1995 по 2010 г. — с 102,4 до 309,9 на 100 тыс. населения [5, 11]. Причиной переломов ПОБК у лиц пожилого возраста, как правило, является удар в области большого вертела вследствие падения с высоты собственного роста [12]. Виртуальная силовая нагрузка интактной кости здорового взрослого человека, при которой происходит ее разрушение, соответствует усредненной реальной нагрузке $F=7800$ Н [13]. У пожилых лиц, страдающих остеопорозом средние величины нагрузок, вызывавших перелом ПОБК, составляют 2100–3500 Н [8]. Математическое моделирование переломов шейки бедренной кости с использованием модели ПОБК, состоящей из кортикального и губчатого слоев, оцениваются путем лазерного сканирования [14, 15]. Это позволило доказать, что разрушение кости начинается в определенных точках, в которых при этом одинаковом уровне напряжения растяжение является более опасным, чем сжатие [8, 14]. Переломы ПОБК у пожилых пациентов ведут к гипостатическим функциональным нарушениям, «обвальному» синдрому декомпенсации состояния и высокой летальности (41–67%) [4, 5, 16, 17]. Сверхившийся перелом ПОБК удваивает риск контралатерального вертельного перелома [6, 18].

Попытки уменьшить вероятность перелома путем медикаментозной терапии, пассивного поглощения энергии подушками-амортизаторами в области большого вертела, использования специальных напольных покрытий, поглощающих энергию падений, а также методик лечебной физкультуры не позволили до настоящего времени решить эту проблему [3, 19].

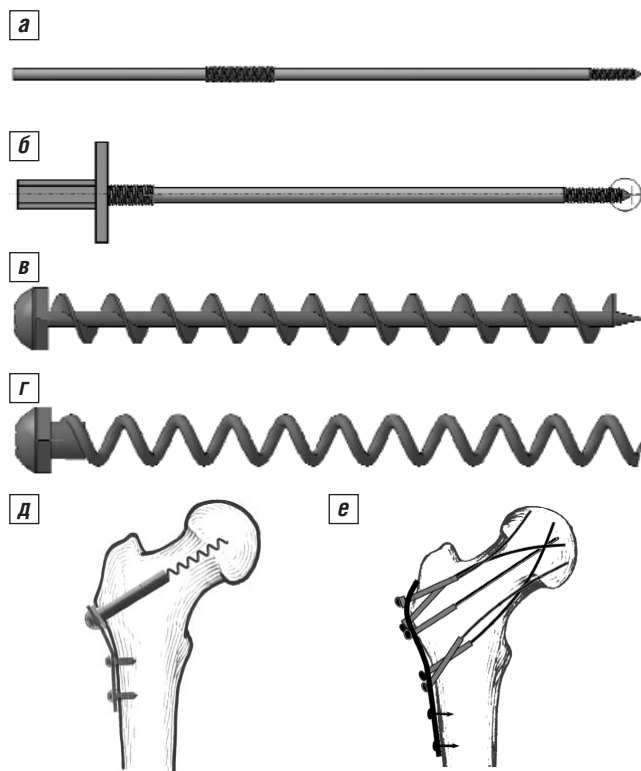


Рис. 1. Имплантаты для армирования. а – бификсирующая спица; б – бификсирующий винт-спица; в – шнековый винт; г – винт-штопор; д – телескопический винт-штопор; е – изогластический имплантат

Цель исследования — обосновать методику хирургической профилактики переломов ПОБК; разработать и обосновать оригинальные конструкции имплантатов для профилактического армирования ПОБК; оценить их достоинства и недостатки; провести математическое моделирование и стендовые испытания функционирования системы «кость–имплантат».

Материал и методы

Для предупреждения патологических переломов ПОБК были разработаны способ хирургической профилактики повреждения кости [20] и оригинальные конструкции имплантатов для его осуществления. Конструкция имплантата «бификсирующая спица» [21] представляет собой спицу с двойной проточкой и двумя участками резьбы с одинаковым шагом для фиксации ее в головке бедренной кости и наружном кортикальном слое ПОБК в точке введения. Армирование с применением этой конструкции предполагает использование от одной до трех спиц. Для предотвращения миграции имплантата конец спицы загибают и скручивают (рис. 1, а). Помимо этого, была разработана модернизированная конструкция «бификсирующей спицы» [22] с головкой под гексагональный торцевой ключ. Преимущество этого фиксатора заключается в том, что после завершения введения имплантата его наружный конец не травмирует мягкие ткани и остается в них, что облегчает, при необходимости, его удаление (см. рис. 1, б). Имплантат «шнековый винт» [23] представляет собой шнек с центральным валом и спирально закрученной резьбовой частью. Винт заканчивается головкой со шлицем под гексагональную отвертку (см. рис. 1, в). Имплантат «винт-штопор» [1] представляет собой устройство, состоящее из 3-миллиметровой спицы из упругого пружинящего металла, закрученной в виде спирали, со сферической головкой и шлицем под гексагональную отвертку (см. рис. 1, г). Конструкция имплантата «телескопический винт-штопор» [24] представляет собой устройство, состоящее из телескопического винта, имеющего рабочую часть в виде спирали, удлиненную шейку под телескопическую трубку-направитель и диафизарной пластины с отверстиями под монокортикальные винты (см. рис. 1, д). Конструкция изогластического имплантата [25] представляет собой устройство, состоящее из изогнутых спиц из упругого пружинящего металла, трубчатых направителей и диафизарной пластины с отверстиями под монокортикальные винты (см. рис. 1, е).

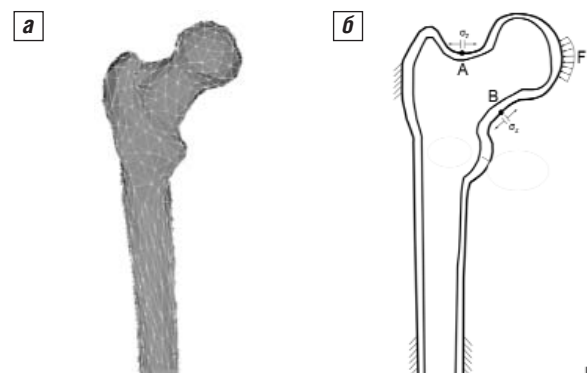


Рис. 2. Геометрия кости (а), краевые условия (б)

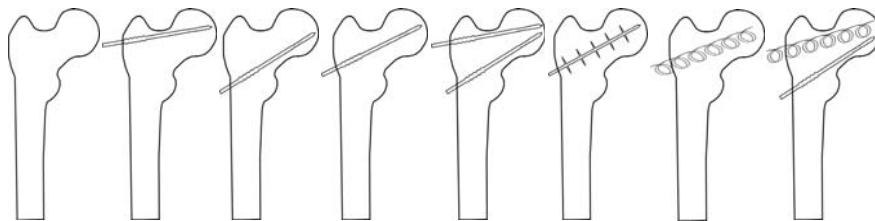


Рис. 3. Варианты армирования кости

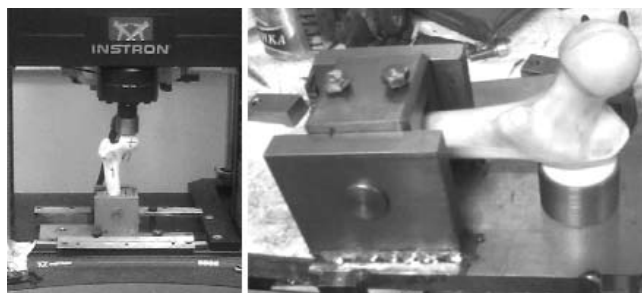


Рис. 4. Дозированная нагрузка на универсальном динамометре INSTRON 5982

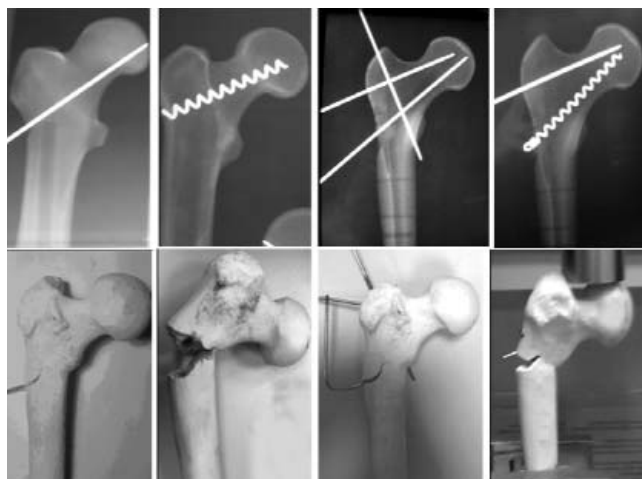


Рис. 5. Дозированная вертикальная нагрузка вдоль оси бедренной кости

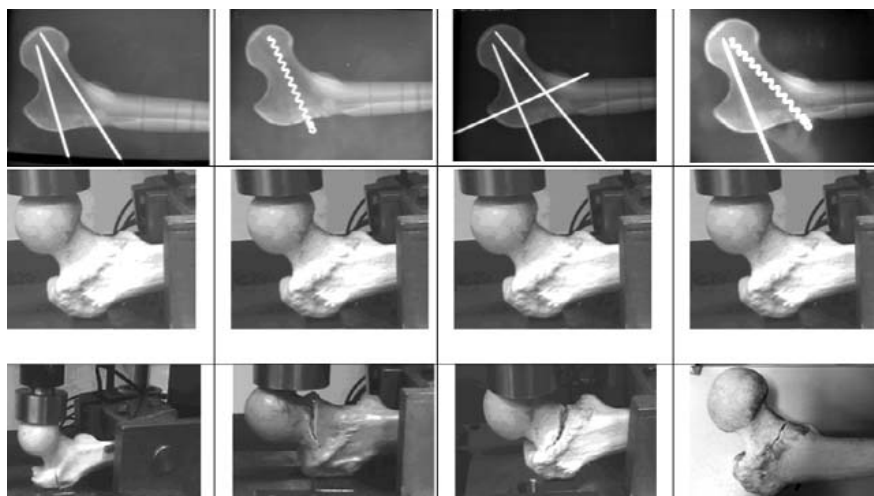


Рис. 6. Результаты дозированной горизонтальной нагрузки на большой вертел бедренной кости

Для изучения прочности системы «кость—имплантат» по сравнению с интактной костью нами было проведено математическое моделирование с использованием модели ПОБК, состоящей из кортикального и губчатого слоев, параметры которых были оценены путем лазерного сканирования (рис. 2, а). Исследование напряже-

ния проводили путем виртуального приложения силы F на головку бедренной кости в точках А и В, в которых начинается разрушение кости, предполагая, что введение имплантатов ближе к этим точкам позволит увеличить показатель напряжения и, как следствие, повысить прочность системы «кость—имплантат». Максимальное значение компоненты напряжения было обнаружено на оси z (рис. 2, б).

Благодаря вспомогательному программному комплексу в кость были виртуально «введены» имплантаты, как по отдельности, так и в различных сочетаниях. С целью изучения прочности ПОБК до и после ее армирования оригинальными имплантатами были проведены стендовые испытания. Введение имплантатов проводили вдоль оси шейки бедренной кости ближе к краниальному и каудальному краю кортикального слоя под углом $127\text{--}130^\circ$ к оси диафиза бедренной кости (рис. 3).

Исследуемые системы подвергали дозированной нагрузке до полного разрушения системы «кость—имплантат» на универсальном динамометре INSTRON 5982 с силой, направленной на головку бедренной кости вдоль оси диафиза, или перпендикулярно оси диафиза бедренной кости с силой, направленной на область большого вертела (рис. 4).

Варианты исследуемых образцов бедренной кости с различными имплантатами и комбинациями их введения, а также при вертикальной нагрузке вдоль оси диафиза на головку бедренной кости после введения имплантатов и образцов, доведенных до перелома после нагрузки, показаны на рис. 5.

Проведены испытания при деформации системы «кость—имплантат», вследствие приложения усилия в виде компрессии на головку бедренной кости при горизонтальном положении диафизарной части бедренной кости (имитация падения на область большого вертела; рис. 6).

Для оценки достоверности результатов экспериментальных исследований мы использовали серийный критерий Вальда—Вольфовица (g), Q -критерий Розенбаума, парный критерий Вилкоксона и точный метод Фишера.

Результаты и обсуждение

Математическое моделирование показывает, что напряжение внутри кости существенно ниже, чем на ее поверхности. При нагрузке этот показатель вдоль центральной оси

шейки практически стремится к нулю, тогда как в краниальной и каудальной частях шейки бедренной кости он возрастает и обуславливает развитие перелома в критических точках (А, В). При этом линия перелома направлена от периферии внутрь, где возникают максимальные напряжения. При армировании ПОБК оригинальные имплантаты должны быть расположены ближе к кортикальному слою и дальше от центральной оси шейки бедренной кости. При этом напряжение увеличивается в наиболее опасных местах костной ткани за счет частичного перераспределения внешней деформирующей нагрузки в элемент армирования на 11,6–12,1%. Результаты численного эксперимента моделирования напряжения для компоненты σ_z представлены в табл. 1.

Результаты стендовых испытаний свидетельствуют о преимуществах армирующих систем с использованием винтов либо систем «винт–спица». Разрушение кости в зоне растяжения происходит монокортикально, не приводя к формированию дальнейшего смещения отломков.

При вертикальной нагрузке на головку вдоль оси диафиза бедренной кости прочность армированной шейки

увеличивалась с 22,7 до 72,6% в зависимости от комбинации вводимых имплантатов (табл. 2).

Результаты испытаний устойчивости армированных систем вследствие приложения усилия компрессии на головку бедренной кости при горизонтальном положении ее диафизарной части (имитация падения на область большого вертела) продемонстрировали преимущества систем с наибольшей площадью контакта («винт–штопор»), при этом отмечено увеличение сопротивляемости нагрузкам с 27 до 93% (табл. 3).

Разработанные конструкции оригинальных имплантатов имеют малые размеры, обеспечивают минимальную потерю костной массы при введении в кость, сохраняют физиологическую способность ПОБК к амортизации при нагрузках и после введения имплантата. Все изученные варианты армирования увеличивают прочность системы «кость–имплантат», как при вертикальной нагрузке с компрессией на головку бедренной кости по оси диафиза, так и при нагрузке перпендикулярно оси диафиза на область большого вертела бедренной кости с 23 до 93%.

Внедрение в клиническую практику методики профилактического армирования ПОБК при различных дегенеративно-дистрофических процессах может привести к снижению частоты переломов ПОБК при низкоэнергетической травме, что доказывается результатами наших исследований.

Таблица 1 Значение величин напряжения в областях сжатия и растяжения в критических точках σ_z шейки бедренной кости

Имплантат	Точка А (краниальная)		Точка В (каудальная)	
	σ_z , Па	$\Delta\sigma_z$, %	σ_z , Па	$\Delta\sigma_z$, %
Интактная кость	$1,64 \cdot 10^8$	–	$6,57 \cdot 10^7$	–
Спица вверх	$1,49 \cdot 10^8$	10,1	$6,39 \cdot 10^7$	2,8
Спица вниз	$1,66 \cdot 10^8$	-1,2	$6,10 \cdot 10^7$	7,7
Спица + спица	$1,47 \cdot 10^8$	11,6	$5,86 \cdot 10^7$	12,1
Спица посередине	$1,60 \cdot 10^8$	2,5	$6,49 \cdot 10^7$	1,2
Шнек	$1,64 \cdot 10^8$	0	$6,47 \cdot 10^7$	1,5
Штопор	$1,66 \cdot 10^8$	-1,2	$6,32 \cdot 10^7$	4,0
Штопор и спица	$1,69 \cdot 10^8$	-3,2	$5,96 \cdot 10^7$	10,2
Спица + спица снаружи	$0,91 \cdot 10^8$	80,2	$2,90 \cdot 10^7$	126,6

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях

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

Таблица 2 Испытания при вертикальной нагрузке на головку по оси бедренной кости

Системы	Число опытных образцов	Максимальная нагрузка, кг	Продолжительность пластической деформации, с	Время структурной деформации, с	Увеличение прочности до разрушения кости, %
Интактная кость	5	137,2±15	346±5	361±5	100,0
Спица	6	168,4±15*	362±5*	386±5*	122,7
Три спицы	8	192,7±15*	391±5*	463±5*	140,1
Штопор	7	214,1±15*	198±5*	561±5*	156,1
Штопор + спица	6	236,8±15*	243±5*	532±5*	172,6

Примечание. *– $p < 0,05$ по сравнению с интактной костью (здесь и в табл. 3).

Таблица 3 Испытания при горизонтальной нагрузке на большой вертел бедренной кости

Системы «кость», «кость–имплантат»	Число опытных образцов	Максимальная нагрузка, кг	Продолжительность пластической деформации, с	Время структурной деформации, с	Увеличение прочности до разрушения кости, %
Интактная кость	5	221,3±15	231±5	331±5	100,0
Спица	6	282,8±15*	336±5*	385±5*	127,9
Три спицы	8	337,2±15*	359±5*	410±5*	152,6
Штопор	7	345,5±15*	361±5*	390±5*	156,1
Штопор + спица	6	428,6±15*	361±5*	338±5*	193,0

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев АЛ, Нехожин АВ. Устройство для армирования шейки бедренной кости и превентивной профилактики переломов. Патент РФ на полезную модель № 98901, 2010 [Matveev AL, Nekhozhin AV. *Ustroistvo dlya armirovaniya sheiki bedrennoi kosti i preventivnoi profilaktiki perelomov. Patent RF na poleznyuyu model' № 98901, 2010* [The device for the reinforcement of the femoral neck fractures and preventive prophylaxis. Russian patent for utility model number 98901, 2010]].
2. Ахтямов ИФ, Гатина ЭБ, Фазуллин РР и др. Особенности в подходах к лечению травмы проксимального отдела бедра в специализированной клинике. В кн.: Научно-практическая конференция травматологов-ортопедов с международным участием, посвященная 50-летию клиники травматологии и ортопедии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Москва; 2012. С. 12-4 [Akhtyamov IF, Gatina EB, Fazullin RR, et al. Features in the approaches to the treatment of injuries of the proximal femur in a specialized clinic. In: *Nauchno-prakticheskaya konferentsiya travmatologov-ortopedov s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennaya 50-letiyu kliniki travmatologii i ortopedii MONIKI im. M.F. Vladimirsogo* [Scientific-practical conference of Orthopaedic Trauma with international participation, dedicated to the 50th anniversary of the Clinic for Traumatology and Orthopedics MRRCI named MF Vladimirsky]. Moscow; 2012. P. 12-4].
3. Котельников ГП, Булгакова СВ, Шафиева ИА. Оценка эффективности комплекса мероприятий для профилактики переломов — маркеров остеопороза у женщин пожилого возраста. В кн.: V Конференция с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». ФБГУ ЦНИИТО им. Н.Н. Приорова. Москва; 2012. С.72-3 [Kotel'nikov GP, Bulgakova SV, Shafieva IA. Evaluation of the effectiveness of measures for the prevention of complex fractures — osteoporosis markers in elderly women. In: *V Konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Problema osteoporoz v travmatologii i ortopedii»*. FBGU TsNIITO im. N.N. Priorova [V Conference with international participation «The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics». CITO named NN Priorov]. Moscow; 2012. P.72-3].
4. Лазарев АФ, Солод ЭИ. Оперативное лечение переломов проксимального отдела бедренной кости. В кн.: Материалы VIII съезда травматологов-ортопедов Узбекистана «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии». Ташкент; 2012. С. 153-4 [Lazarev AF, Solod EI. Surgical treatment of fractures of the proximal femur. In: *Materialy VIII s'ezda travmatologov-ortopedov Uzbekistana «Aktual'nye voprosy travmatologii i ortopedii»* [Materials of the VIII Congress of the Orthopaedic Trauma Uzbekistan "Actual problems of traumatology and orthopedics"]. Tashkent; 2012. P. 153-4].
5. Загородний НВ, Митбрейт ИМ, Цыпин ИС и др. Опыт лечения больных с переломами проксимального отдела бедренной кости. В кн.: Сборник научных трудов к 60-летию ГКБ №13 «Актуальные вопросы практической медицины». Москва: Издательство РГМУ; 2000. С. 363-5 [Zagorodnii NV, Mitbreit IM, Tsypin IS, et al. Experience in the treatment of patients with fractures of the proximal femur. In: *Sbornik nauchnykh trudov k 60-letiyu GKB №13 «Aktual'nye voprosy prakticheskoi meditsiny»* [Collection of Scientific Papers for the 60th anniversary of the GKB №13 «Topical issues of practical medicine»]. Moscow: Publisher RGMU; 2000. P. 363-5].
6. Родионова СС, Колондаев АФ, Солод АФ. Комбинированное лечение переломов шейки бедренной кости на фоне остеопороза. Русский медицинский журнал. 2004;12(24):117-22 [Rodionova SS, Kolondaev AF, Solod AF. Combined treatment of femoral neck fractures by osteoporosis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2004;12(24):117-22 (In Russ.)].
7. Зоря ВИ, Злобина ЮС. Патологические переломы костей конечностей метастатического происхождения. Травматология и ортопедия России. 2008;1(47):27-34 [Zorya VI, Zlobina YuS. Pathological fractures of metastatic origin of limbs. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2008;1(47):27-34 (In Russ.)].
8. Holzer G. Кортикальная кость и ее роль в обеспечении прочности проксимального отдела бедра. В кн.: Материалы V конференции с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». ФБГУ ЦНИИТО им. Н.Н. Приорова. Москва; 2012. С. 9-10 [Holzer G. Cortical bone and its role in ensuring the strength of the proximal femur. In: *Materialy V konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Problema osteoporoz v travmatologii i ortopedii»*, TsITO im. N.N. Priorova [Proceedings of the V Conference with international participation «The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics» CITO named NN Priorov]. Moscow; 2012. P 9-10].
9. Zacherl M, Gruber G, Glehr M, et al. Surgery for pathological proximal femoral fractures, excluding femoral head and neck fractures. Resection vs. stabilization. Graz: Department of Orthopaedic Surgery, Medical University Graz, Austria (SICOT); 2011. Vol.35. P.1537-43.
10. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 269 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie: klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 269 p.].
11. Комиссаров АН, Пальшин ГА. Патоморфоз переломов проксимального отдела бедренной кости, связанных с остеопорозом за период наблюдения 1995-2012 гг. В кн.: Материалы II Съезда травматологов-ортопедов Дальневосточного Федерального округа, посвященного 60-летию травматологической службы республики Саха (Якутия). «Травматология, ортопедия Севера и Дальнего Востока: высокие технологии и инновации». Якутск; 2012. С. 129-30 [Komissarov AN, Pal'shin GA. Pathomorphosis fractures of the proximal femur associated with osteoporosis during the observation period 1995-2012. In: *Materialy II S'ezda travmatologov-ortopedov Dal'nevostochnogo Federal'nogo okruga, posvyashchennogo 60-letiyu travmatologicheskoi sluzhby respubliki Sakha (Yakutiya)*. «Travmatologiya, ortopediya Severa i Dal'nego Vostoka: vysokie tekhnologii i innovatsii» [Proceedings of the II Congress of Orthopaedic Trauma, Far Eastern Federal District, dedicated to the 60th anniversary of the trauma service Sakha Republic (Yakutia). "Trauma, Orthopaedics North and Far East: high technology and innovation"]. Yakutsk; 2012. P. 129-30].
12. Robinovitch SN, Inkster L, Maurer J, Warnick B. Strategies for avoiding hip impact during sideways falls. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1267-73. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.7.1267
13. Минасов БШ, Минасов ТБ, Матвеев АЛ, Нехожин АВ. Механические системы кость-имплантат в условиях профилактического армирования проксимального отдела бедра с использованием наноструктурированных материалов. В кн.: Материалы V конференции с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии», ЦИТО им. Н.Н. Приорова. Москва; 2012. С. 79-80 [Minasov BSh, Minasov TB, Matveev AL, Nekhozhin AV. Mechanical system-implant bone in terms of preventive reinforcement of the proximal femur using nanostructured materials. In: *Materialy V konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Problema osteoporoz v travmatologii i ortopedii»*, TsITO im. N.N. Priorova [Proceedings of the V Conference with international participation «The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics» CITO named NN Priorov]. Moscow; 2012. P. 79-80].
14. Рогожников ГИ, Конюхова СГ, Няшин ЮИ и др. Влияние модуля упругости губчатой и кортикальной кости на напряженное состояние в области пластинчатого имплантата при окклюзионной нагрузке. Российский журнал биомеханики. 2004;1(8):54-60 [Rogozhnikov GI,

- Konyukhova SG, Nyashin YuI, et al. Influence of elastic modulus of cancellous and cortical bone on the state of stress in the area under the load plate occlusive implant. *Rossiiskii Zhurnal Biomekhaniki*. 2004;1(8):54-60 (In Russ.).
15. Harlan N. *Titanium Bone Implants*. Materials Technology. 2000;3(15):185-7.
 16. Миронов СП. Организационные аспекты проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии. В кн.: Материалы V конференции с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». ФБГУ ЦНИИТО им. Н.Н. Приорова. Москва; 2012. С.1-2 [Mironov SP. Organizational aspects of the problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics. In: *Materialy V konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Problema osteoporoz v travmatologii i ortopedii», TsITO im. N.N. Priorova* [Proceedings of the V Conference with international participation «The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics» CITO named NN Priorov]. Moscow; 2012. P.1-2].
 17. Поворознюк ВВ, Мешталер ТР, Мешталер РТ. Показатели рентгенденситометрии у женщин в постменопаузальном периоде с остеопоротическими переломами. В кн.: Материалы V конференции с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». ФБГУ ЦНИИТО им. Н.Н. Приорова. Москва; 2012. С.40-1 [Povoroznyuk VV, Meshtaler TR, Meshtaler RT. Indicators of an X-ray densitometry in postmenopausal women with osteoporotic fractures. In: *Materialy V konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Problema osteoporoz v travmatologii i ortopedii», TsITO im. N.N. Priorova* [Proceedings of the V Conference with international participation «The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics» CITO named NN Priorov]. Moscow; 2012. P.40-1].
 18. Faucett SC, Genuario JW, Tosteson ANA, Koval KJ. Is Prophylactic Fixation a Cost-Effective Method to Prevent a Future Contralateral Fragility Hip Fracture? *J Orthop Trauma*. 2010;24(2):65-74. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181b01dce
 19. Ригз БЛ, Мелтон III ЛДж. Остеопороз. Этиология, диагностика и лечение. Москва — Санкт-Петербург: Бином — Невский диалект; 2000 [Rigz BL, Melton III LDzh. *Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika i lechenie* [Osteoporosis. Etiology, Diagnosis and Treatment]. Moscow — Saint-Petersburg: Binom — Nevskii dialekt; 2000].
 20. Матвеев АЛ. Оперативный способ профилактики переломов шейки бедренной кости. Патент РФ на изобретение № 2316280, 2008 [Matveev AL. *Operativnyi sposob profilaktiki perelomov sheiki bedrennoi kosti. Patent RF na izobretenie* № 2316280, 2008 [Operational method for preventing hip fracture. Russian patent for invention number 2316280, 2008]].
 21. Матвеев АЛ. Устройство для армирования шейки бедренной кости и превентивной профилактики ее переломов. Патент РФ на полезную модель №101351, 2011 [Matveev AL. *Ustroistvo dlya armirovaniya sheiki bedrennoi kosti i preventivnoi profilaktiki ee perelomov. Patent RF na poleznuyu model' №101351, 2011* [Device for reinforcing the femoral neck and preventive prophylaxis of its fractures. Russian utility model patent №101351, 2011]].
 22. Матвеев АЛ, Нехожин АВ, Минасов ТБ, Фролов АВ. Устройство для армирования кости и профилактики переломов ее при остеопорозе. Патент РФ на полезную модель № 121725, опубликовано 10.11.2012 [Matveev AL, Nekhozhin AV, Minasov TB, Frolov AV. *Ustroistvo dlya armirovaniya kosti i profilaktiki perelomov ee pri osteoporozе. Patent RF na poleznuyu model' № 121725, opublikovano 10.11.2012* [Device for reinforcing the bone and preventing its fracture with osteoporosis. Russian utility model patent number 121725, published on 10.11.2012]].
 23. Матвеев АЛ. Устройство для армирования биологического композитного материала и превентивной профилактики переломов шейки бедренной кости. Патент РФ на полезную модель № 91845, 2010 [Matveev AL. *Ustroistvo dlya armirovaniya biologicheskogo kompozitnogo materiala i preventivnoi profilaktiki perelomov sheiki bedrennoi kosti. Patent RF na poleznuyu model' № 91845, 2010* [Device for reinforcing a biological composite material and preventive prevention of femoral neck fractures. Russian utility model patent number 91845, 2010]].
 24. Матвеев АЛ, Дубров ВЭ, Нехожин АВ и др. Устройство для профилактического армирования и предупреждения переломов проксимального отдела бедра. Патент РФ на полезную модель № 136703, 2014 [Matveev AL, Dubrov VE, Nekhozhin AV, et al. *Ustroistvo dlya profilakticheskogo armirovaniya i preduprezhdeniya perelomov proksimal'nogo otdela bedra. Patent RF na poleznuyu model' № 136703, 2014* [Device for preventive reinforcement and prevent proximal femur fractures. Russian utility model patent number 136703, 2014]].
 25. Матвеев АЛ, Дубров ВЭ, Нехожин АВ и др. Устройство для профилактического армирования и предупреждения переломов проксимального отдела бедра. Патент РФ на полезную модель №140684, 2014 [Matveev AL, Dubrov VE, Nekhozhin AV, et al. *Ustroistvo dlya profilakticheskogo armirovaniya i preduprezhdeniya perelomov proksimal'nogo otdela bedra. Patent RF na poleznuyu model' №140684, 2014* [Device for preventive reinforcement and prevent proximal femur fractures. Russian utility model patent number 140684, 2014]].

Вопрос к авторам статьи:

Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С. и др.
Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом
(по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ).
Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104-10

Уважаемые авторы статьи!

В разделе, описывающем исходные характеристики пациентов, не приведена информация по массе тела больных с ревматоидным артритом, включенных в многоцентровое исследование ЛОРНЕТ. Могли бы вы привести эти данные?

Ответ

В исследование ЛОРНЕТ был включен 201 пациент. Медиана [25-й; 75-й перцентили] массы тела составили 68 [60; 81] кг.

Вопрос задал **Ашихмин Ярослав Игоревич**, заместитель генерального директора по медицине, руководитель отделения терапии, терапевт, кардиолог

Москва, Юсуповская больница (Москва, ул. Нагорная, 17; <http://yusupovs.com/>)

Валерий Андреевич Мякоткин

24.01.1943–17.04.2016

17 апреля 2016 г. в возрасте 73 лет ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией генетики ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насонова Валерий Андреевич Мякоткин.

В.А. Мякоткин родился 24 января 1943 г. в селе Фроловка Партизанского района Приморского края. Из-за длительных рабочих командировок отца семья исколесила всю страну — с востока до запада. Школу Валерий Андреевич окончил в г. Пярну Эстонской ССР. В 1960 г. он поступил в Ленинградский государственный педиатрический институт, в 1963 г. перевелся на педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, а после, с 1966 г., по окончании Института, по распределению в течение трех лет работал врачом-педиатром участковой больницы в Коми АССР. Вернувшись в 1969 г. в Москву, Валерий Андреевич поступил на должность врача лаборатории эпидемиологии Института ревматизма АМН СССР, возглавляемой Л.И. Беневоленской. С этого времени и до 2012 г. вся профессиональная деятельность Валерия Андреевича была связана с Научно-исследовательским институтом ревматологии РАМН, где он прошел путь от врача-лаборанта до выдающегося отечественного ученого-генетика в области ревматических мультифакториальных заболеваний.

Характерной чертой Валерия Андреевича как ученого была постоянная тяга к накоплению знаний и, как следствие, чрезвычайная эрудиция. Для того чтобы максимально профессионально вести свою первую самостоятельную научную тему: «Изучение генетических детерминант у близнецов, больных ревматизмом», — Валерий Андреевич прошел стажировку в детском отделении Института и окончил годичные курсы по медицинской генетике в Институте медицинской генетики АМН СССР, а затем 1-ю Всесоюзную школу по медицинской генетике. Материалы данной темы легли в основу кандидатской диссертации «Клинико-генетические аспекты семейного ревматизма», которая была успешно защищена в 1977 г.

Уже в эти годы Валерий Андреевич являлся членом рабочей группы по изучению генетики мультифакториальных заболеваний в рамках Координационного совета «Генетика мультифакториальных заболеваний» при АМН СССР. Накапливаются собственные данные, в том числе семейные, близнецовые, по генетике ревматизма, ревматоидного артри-



та, спондилоартропатий, системной красной волчанки и других ревматических заболеваний, причем клинический материал был получен как в условиях стационара Института, так и в экспедиционных условиях (ревматические заболевания у некоторых коренных жителей Сибири, Таймыра, Тувинской АССР, Мордовии). С 1984 по 1990 г. В.А. Мякоткин был ответственным исполнителем комплексной темы «Исследование роли биологических и менделирующих маркеров в заболеваемости ревматизмом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой», выполняемой совместно с рядом научных центров СССР и социалистических стран (НРБ, ВНР, ЧССР). По словам Л.И. Беневоленской, тот факт, что Валерий Андреевич пользуется большим авторитетом среди специалистов по медицинской генетике, его доброжелательность, хорошие деловые контакты с партнерами по проводимой работе, тщательность ведения документации и четко организованная работа позволили провести столь трудоемкое, но и столь необходимое комплексное исследование. По результатам этих исследований в 1989 г. была опубликована монография «Клинико-генетические аспекты ревматических заболеваний» (соавторы — Л.И. Беневоленская, М. Ондрашик, Б. Гемер), которая стала без преувеличения настольной книгой ученых и врачей, занимающихся генетикой мультифакториальных заболеваний. В 1991 г. Валерий Андреевич окончил интенсивный курс по эпидемиологии ревматических заболеваний в центре артритов и ревматизма Манчестерского университета (Англия) с выдачей сертификата. В 1990 г. В.А. Мякоткин был утвержден на должность руководителя лаборатории генетики ревматических заболеваний, а в 1992 г. он защитил докторскую диссертацию «Структура предрасположенности к ревматиз-

му: генетико-эпидемиологические аспекты». В 90-е годы XX в. под его руководством проводились молекулярно-генетические исследования по идентификации гена (генов) предрасположенности к ревматоидному артриту в рамках российских программ «Геном человека» и «Здоровье населения России», получившие также грантовую поддержку от РФФИ и от Международного научного фонда. Следующим крупным фрагментом исследований стало изучение молекулярно-генетических основ постменопаузального остеопороза и остеоартроза, материалы которого вошли в монографию по остеопорозу.

На протяжении своей профессиональной деятельности Валерий Андреевич многократно выступал с докладами по результатам исследований на Всесоюзных и Всероссийских съездах и конференциях по ревматологии и медицинской генетике, международных конгрессах и симпозиумах (НРБ, ЧССР, Германия, Англия, Испания, США). Он неоднократно выступал с лекциями по медицинской генетике на циклах повышения квалификации врачей и семинарских занятиях для аспирантов, ординаторов и врачей Института ревматологии. Валерий Андреевич является автором более 150 научных работ и автором и соавтором трех монографий. В 2006 г. ему присуждено звание профессора по специальности «Ревматология».

Большую работу В.А. Мякоткин проводил в качестве члена специализированного ученого совета ГУ НЦМГ РАМН, участвуя в работе Совета и рецензируя диссертационные работы по мультифакториальным заболеваниям. Неоценимую помощь Валерий Андреевич оказывал диссертантам Института ревматологии и других институтов России и зарубежья. Под его руководством защищено около 10 диссертационных работ, а скольким сотрудникам он оказывал консультативную помощь по генетическим аспектам ревматических заболеваний...

Валерий Андреевич навсегда останется в памяти сотрудников Института ревматологии как профессионал высокого уровня, эрудированный, необыкновенно доброжелательный и отзывчивый человек, всегда готовый поделиться своими научными идеями.

Сотрудники Института выражают глубокое соболезнование родственникам Валерия Андреевича.

Светлая память Валерию Андреевичу Мякоткину.