

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2016 (54) 4

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия

Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия

Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия

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

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

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

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

Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия

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

А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия

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

Ш.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:
Муравьев Ю.В.,
Гриднева Г.И.,
Раденска-Лоповок С.Г.,
Харитонова Н.И.
«Реакция со стороны
кожных покровов и при-
датков кожи у больных
ревматоидным артритом
в период подкожного
применения мето-
трексата: описание
трех случаев».
Больная 3. Изменения
кожи в области прокси-
мального межфаланго-
вого сустава II пальца
правой кисти

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. Zborovskiy, 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(4):378–494
© 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

- Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия . . . 382
Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Международные рекомендации по ведению больных гигантоклеточным артериитом
и ревматической полимиалгией: итоги 2015 года . . . 390
Бекетова Т.В., Сатыбалдыев А.М., Денисов Л.Н.

- Диагностика острой ревматической лихорадки . . . 395
*Белов Б.С., Кузьмина Н.Н., Мединцева Л.Г., Бабаева А.Р., Шостак Н.А.,
Жилев Е.В., Мясоедова С.Е., Раскина Т.А., Якупова С.П., Сороцкая В.Н., Оттева Э.Н.*

Оригинальные исследования

- Факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных ревматоидным артритом . . . 398
Сатыбалдыев М.А., Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.

- Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС) . . . 404
*Асеева Е.А., Соловьев С.К., Клюкина Н.Г., Попкова Т.В., Койлубаева Г.М.,
Решетняк Т.М., Кошелева Н.М., Лисицына Т.А., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В.,
Середавкина Н.В., Кондратьева Л.В., Соловьева Е.С., Цанян М.Э., Матьянова Е.В.,
Летунович М.В., Лопатина Н.Е., Никишина Н.Ю., Федина Т.П., Сажина Е.Г., Глухова С.И.*

- Поиск генетических маркеров, определяющих эффективность терапии бисфосфонатами
у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование . . . 412
Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Демин Н.В., Торопцова Н.В.

- Профиль аутоантител при системной склеродермии . . . 418
*Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А., Овсянникова О.Б.,
Алекперов Р.Т., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Ананьева Л.П.*

- Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом . . . 424
*Четина Е.В., Маркова Г.А., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г.,
Алексеева Л.И., Коломацкий В.В., Макаров М.А., Логунов А.Л., Макаров С.А., Кузин А.Н.*

- Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана . . . 432
*Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Решетняк Т.М.,
Насонов Е.Л., Джумагулова А.С., Эралиева В.Т., Каримова Э.Р., Джайлобаева К.А.*

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите . . . 442
Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Дыйканов Д.Т., Насонов Е.Л.

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения . . . 456
Сатыбалдыев М.А.

ОБЗОРЫ

- Синдром Когана — новая нозология в современной классификации системных васкулитов.
Клиническое наблюдение и обзор литературы . . . 463
Бекетова Т.В.

- Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы . . . 469
Белов Б.С., Соловьев С.К., Клюкина Н.Г., Тарасова Г.М., Полянская М.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Реакция со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных
ревматоидным артритом в период подкожного применения метотрексата: описание трех случаев . . . 478
Муравьев Ю.В., Гриндева Г.И., Раденска-Лоповок С.Г., Харитонова Н.И.

ДИСКУССИЯ

- Эволюция дискуссионных представлений о лекарственной болезни . . . 482
Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.

ИНФОРМАЦИЯ

- Совещание экспертов, посвященное обсуждению результатов локального открытого многоцентрового
наблюдательного исследования эффективности и безопасности тофацитиниба у больных с активным
ревматоидным артритом с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов
и выработке рекомендаций по применению тофацитиниба в терапии ревматоидного артрита . . . 485

- Итоги III Евразийского конгресса ревматологов (26–27 мая 2016 г., Минск) . . . 487

- Всероссийская конференция «Спондилоартриты в XXI веке»,
посвященная 75-летию со дня рождения И.Г. Салихова (21–23 апреля 2016 г., Казань) . . . 492

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Digestive comorbidity in patients with rheumatic diseases: Not only NSAID-induced gastropathy. 382
Karateev A.E., Gontarenko N.V., Tsurgan A.V.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- International guidelines for the management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: The 2015 results 390
Beketova T.V., Satybaldyev A.M., Denisov L.N.
- Diagnosis of acute rheumatic fever 395
*Belov B.S., Kuzmina N.N., Medyntseva L.G., Babaeva A.R., Shostak N.A.,
Zhilyaev E.V., Myasoedova S.E., Raskina T.A., Yakupova S.P., Sorotskaya V.N., Otteva E.N.*

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Risk factors for venous thromboembolic events in patients with rheumatoid arthritis. 398
Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Glukhova S.I., Karateev D.E., Nasonov E.L.
- Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE) 404
*Aseeva E.A., Solovyev S.K., Klyukvina N.G., Popkova T.V., Koilubaeva G.M.,
Reshetnyak T.M., Kosheleva N.M., Lisitsyna T.A., Panafidina T.A., Gerasimova E.V.,
Seredavkina N.V., Kondratyeva L.V., Solovyeva E.S., Tsanyan M.E., Matyanova E.V.,
Letunovich M.V., Lopatina N.E., Nikishina N.Yu., Fedina T.P., Sazhina E.G., Glukhova S.I.*
- Search for genetic markers determining the efficiency of therapy with bisphosphonates
in Russian women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study 412
Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Yu., Demin N.V., Toroptsova N.V.
- Profile of autoantibodies in systemic sclerosis 418
*Starovoitova M.N., Desinova O.V., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B.,
Aleperov R.T., Cherkasova M.V., Aleksandrova E.N., Ananyeva L.P.*
- Molecular mechanisms of pain regulation in patients with osteoarthritis 424
*Chetina E.V., Markova G.A., Taskina E.A., Sharapova E.P., Kashevarova N.G.,
Aleksheeva L.I., Kolomatsky V.V., Makarov M.A., Logunov A.L., Makarov S.A., Kuzin A.N.*
- Clinical manifestations, courses, and outcomes of systemic lupus erythematosus in the dwellers of Kyrgyzstan 432
*Koilubaeva G.M., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Reshetnyak T.M.,
Nasonov E.L., Dzhumagulova A.S., Eralieva V.T., Karimova E.R., Dzhaibobaeva K.A.*

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- The clinical and pathogenetic value of Foxp3+ T regulatory cells in rheumatoid arthritis 442
Avdeeva A.S., Rubtsov Yu.P., Dyikanov D.T., Nasonov E.L.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events 456
Satybaldyeva M.A.

REVIEWS

- Cogan's syndrome is a new nosological entity in the current classification
of systemic vasculitides: A clinical case and a review of literature 463
Beketova T.V.
- Comorbid infections in patients with systemic lupus erythematosus: State-of-the-art 469
Belov B.S., Solovyev S.K., Klyukvina N.G., Tarasova G.M., Polyanskaya M.V.

CLINICAL OBSERVATIONS

- The reaction of the skin and appendages in rheumatoid arthritis patients
using subcutaneous methotrexate: A description of three cases 478
Muravyev Yu.V., Gridneva G.I., Radenska-Lopovok S.G., Kharitonova N.I.

DISCUSSION

- The evolution of discussion ideas on drug-induced disease 482
Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A.

INFORMATION

- The expert meeting dedicated to the discussion of results of a local open-label multicenter observational study of the efficiency
and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis with the inefficiency of disease-modifying antirheumatic drugs
and to the elaboration of recommendations for the use for tofacitinib in the therapy of rheumatoid arthritis. 485
Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A.
- The results of the Third Eurasian Congress of Rheumatology (Minsk, 26–27 May, 2016) 487
- All-Russian Conference on Spondyloarthritis in the 21st Century,
dedicated to the occasion of the 75th birthday of I.G. Salikhov (Kazan, 21–23 April, 2016). 492

Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия

Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган 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: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 01.04.16

Коморбидная патология пищеварительной системы — серьезная проблема, существенно отягощающая течение ревматических заболеваний. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и панкреатобилиарной системы могут создавать угрозу жизни и существенно ухудшать ее качество. Частота многих заболеваний пищеварительной системы, таких как язва желудка (в том числе ее осложненные формы), желчнокаменная болезнь, острый панкреатит, при ревматических заболеваниях (по крайней мере при ревматоидном артрите) существенно выше, чем в популяции. Наличие этой коморбидной патологии создает значительные проблемы при проведении активной противоревматической терапии. Ревматологи хорошо знакомы с вопросами профилактики осложнений со стороны ЖКТ, возникающих при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако новое время определяет новые проблемы. Широкое использование иммуносупрессивных средств и генно-инженерных биологических препаратов требует тщательного контроля осложнений, связанных с поражением печени и кишечника. В настоящем обзоре рассмотрена взаимосвязь ревматологической патологии и противоревматической терапии с такими коморбидными заболеваниями, как желчнокаменная болезнь, острый панкреатит, вирусные гепатиты В и С, дивертикулы кишечника.

Ключевые слова: ревматические заболевания; коморбидность; генно-инженерные биологические препараты; желудочно-кишечный тракт; желчнокаменная болезнь; панкреатит; вирусный гепатит; вирус гепатита В; вирус гепатита С; дивертикулы кишечника.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ. Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):382–389.

DIGESTIVE COMORBIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES: NOT ONLY NSAID-INDUCED GASTROPATHY Karateev A.E., Gontarenko N.V., Tsurgan A.V.

Digestive comorbidity is a serious problem that significantly aggravates the course of rheumatic diseases. Diseases of the gastrointestinal tract (GIT), liver, and pancreatobiliary system may present a threat to life and substantially worsen its quality. The incidence of many digestive diseases, such as gastric ulcer (including its complicated forms), cholelithiasis, and acute pancreatitis, in patients with rheumatic diseases (at least in those with rheumatoid arthritis) is considerably higher than in the population. The presence of this comorbidity poses substantial challenges during active anti-rheumatic therapy. Rheumatologists are very familiar with issues in the prevention of GIT complications due to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. However, new time presents new challenges. The widespread use of immunosuppressive agents and biologic agents requires careful monitoring of complications associated with liver and bowel diseases. This review considers a relationship of rheumatic diseases and anti-rheumatic therapy to comorbidities, such as cholelithiasis, acute pancreatitis, viral hepatitis B and C, and intestinal diverticula.

Key words: rheumatic diseases; comorbidity; biologic agents; gastrointestinal tract; cholelithiasis; pancreatitis; viral hepatitis; hepatitis B virus; hepatitis C virus; intestinal diverticula.

For reference: Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV. Digestive comorbidity in patients with rheumatic diseases: Not only NSAID-induced gastropathy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):382–389 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-382-389>

Целенаправленная индивидуализированная терапия — основной принцип качественной медицинской помощи. Общеизвестное положение «лечить не болезнь, а больного» обосновывает назначение препаратов и терапевтических методов с учетом особенностей каждого клинического случая и конкретного пациента. Очевидно, что лечащий врач всегда должен тщательно оценивать варианты течения основного заболевания, его активность и возможные осложнения, поскольку без этого невозможно подобрать адекватную патогенетическую терапию. Но при

этом не меньшее значение имеет тщательный анализ общего состояния пациента, которое во многом определяется наличием сопутствующих болезней [1].

Среди коморбидных заболеваний, существенно осложняющих ведение ревматологических больных, важное место занимает патология пищеварительной системы (ПС). Необходимо отметить, что сочетание ревматических заболеваний (РЗ) с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и органов панкреатодуоденальной зоны представляется вполне закономерным. Их взаимо-

связь определяется несколькими путями. Так, вовлечение ПС может возникать вследствие характерного для конкретной нозологической формы иммуновоспалительного процесса — правда, в данном случае следует говорить не о коморбидности, а о висцеральном проявлении основного РЗ. Примерами такой патологии являются поражение ЖКТ при системной склеродермии [2], болезни Бехчета [3–5] и системных васкулитах [6, 7], панкреатит при синдроме Шегрена [8, 9], нарушение функции пищевода при дермато/полимиозите [10]. Иной вариант сочетания РЗ и заболеваний ПС реализуется через общую генетическую предрасположенность и близкий патогенез, что определяет, в частности, типичную связь между спондилоартритами (СпА) и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [11]. Но наиболее часто основным связующим звеном между РЗ и гастроэнтерологической патологией становится противоревматическая терапия, которая может вызывать серьезные неблагоприятные реакции (НР) со стороны ЖКТ и печени.

Частоту патологии ПС при РЗ можно оценить по данным недавнего исследования COMORA. В нем приняли участие ученые из 17 стран, целью было изучение распространенности коморбидных заболеваний при ревматоидном артрите (РА). Всего было обследовано 3920 больных РА, из которых 11% имели язвенный анамнез, 2% были инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ) и 3% — вирусом гепатита С (ВГС) [12].

Важный материал по данному вопросу дает исследование КОРОНА-2, в котором проводился анализ частоты факторов риска НР, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) у лиц, которые нуждаются в активной обезболивающей терапии. В ходе этой работы в России и 8 странах СНГ были опрошены 21 185 больных, преимущественно с неспецифической болью в спине и остеоартрозом (ОА). Согласно полученным данным, существенная часть из них имели различную патологию ПС: желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе — 1,7%, язву желудка — 6,7%, язву двенадцатиперстной кишки (ДПК) — 6,3% (общее число больных с язвенным анамнезом — 11,3%), диспепсию — 25,3%, симптомы гастроэзофагеального рефлюкса — 23,3% [13].

Недавно были опубликованы результаты исследования РОКАДА, в котором оценивались эффективность и безопасность комплексной обезболивающей терапии, включавшей диацереин, у 3479 пациентов с ОА и неспецифической болью в спине. Аналогично данным КОРОНА-2, существенная часть пациентов имели патологию ПС: наличие желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе было отмечено у 1,9%, язвенный анамнез — у 11,3%, гастралгии/диспепсия — у 31,6%, заболевания печени — у 2,5%, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — у 13,4% [14].

Имеются данные, что ряд заболеваний ПС у пациентов с РЗ могут встречаться существенно чаще, чем в популяции. Такая закономерность была отмечена в отношении выявления ЖКБ у больных РА. Так, японские ученые изучали частоту этого заболевания у 224 больных РА: у пациентов женского пола она оказалась почти в 3 раза выше, чем в популяции, — 15,4 и 5,2% соответственно ($p < 0,01$). У мужчин с РА частота ЖКБ тоже была выше, но статистически недостоверно — 9,5 и 3,8% соответственно [15]. Аналогичные данные были получены турецкими исследова-

телями, которые оценивали частоту ЖКБ у 113 больных РА: она была явно выше у женщин, в сравнении с популяцией, — 22,8 и 11,7% ($p < 0,01$), но у мужчин также не отличалась от популяционной — 4,8 и 5,6% соответственно [16] (рис. 1).

Совсем недавно были представлены данные, показывающие более высокую частоту развития у больных РА еще одного опасного гастроэнтерологического заболевания — острого панкреатита (ОПН). Это работа С. Chang и соавт. [17], которые сравнили частоту ОПН у 29 755 пациентов с РА и 119 020 лиц без РА в качестве соответствующего контроля, используя базу данных национальной системы здравоохранения Тайваня. Согласно полученным данным, частота ОПН составила соответственно 185,7 и 119,0 случая на 100 тыс. пациенто-лет, т. е. риск развития этой патологии был более чем на 60% выше у больных РА: отношение шансов (ОШ) составило 1,62 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,43–1,83]. Важно отметить, что базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и глюкокортикоиды (ГК), которые широко используются при лечении РА, не ассоциировались с большей частотой развития ОПН.

Конечно, в общей структуре причин смерти больных РА патология органов пищеварения занимает далеко не первое место. Это отчетливо показывают результаты исследования А. Young и соавт. [18], изучивших причины летальных исходов у 459 больных РА. Самыми частыми причинами гибели больных были кардио- и цереброваскулярные катастрофы (суммарно 41%), онкологические (24%) и бронхолегочные заболевания (22%). Патология ПС приводила к летальному исходу лишь в 3% случаев — чуть больше, чем осложнения со стороны почек (2%).

Тем не менее больные РЗ имеют более высокий риск гибели от патологии ЖКТ, чем в общей популяции, что однозначно указывает на негативное взаимодействие ревматических и гастроэнтерологических заболеваний. Так, S. Sihvonen и соавт. [19] в течение более чем 10 лет (с 1988 по 1999 г.) наблюдали когорту, представленную 1038 больными РА. За период наблюдения умерло 384 (37%) пациента; согласно проведенному анализу, смертность среди больных РА была достоверно выше в сравнении с общей популяцией (более чем в 2 раза). При этом отмечалась достоверно более высокая частота гибели от патологии ЖКТ, так же как от кардиоваскулярных, инфекционных и онкологических заболеваний.

Весьма показательны данные С. Куо и соавт. [20], которые изучили частоту и причины летальных исходов

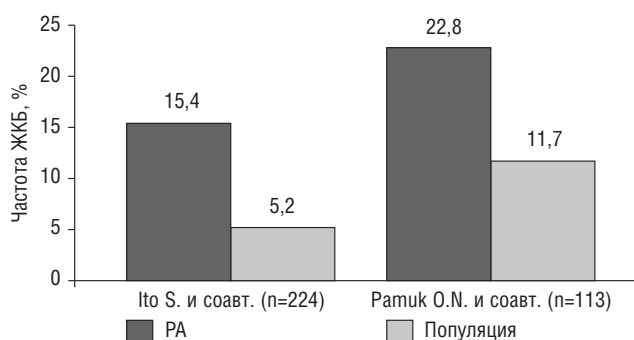


Рис. 1. Частота ЖКБ у больных РА (женщины) по данным двух когортных исследований [15, 16]

у 15 967 больных РА, проживавших на Тайване. В период с 2002 по 2007 г. среди них было зафиксировано 985 смертей (14,7 случая на 1000 пациенто-лет). В сравнении с общей популяцией, больные РА значительно чаще погибали от инфекционных и гастроэнтерологических заболеваний: стандартизированное соотношение летальности составило 1,76 и 2,49 соответственно.

Очень важно, что патология ПС (например, ЖКБ и ОПН), о которой говорилось выше, может стать источником угрожающих жизни инфекционных осложнений. Эта опасность особенно велика у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. В мировой медицинской литературе имеются описания тяжелых деструктивных форм холецистита, развивающегося у больных РА [21–23]. При этом хорошо известно, что инфекционные осложнения являются одной из наиболее частых причин гибели пациентов с этим заболеванием.

Это наглядно демонстрирует, в частности, германский регистр RABBIT, суммирующий информацию о 12 097 больных РА, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в 2001–2013 гг. Почти каждый десятый из них ($n=1017$) имел хотя бы один эпизод серьезных инфекций. Суммарно было отмечено 135 случаев сепсиса, ставшего причиной гибели 85 (65%) больных [24].

Весьма интересны данные американских ученых, проследивших судьбу когорты из 609 больных РА, включенных в исследование в 1955–1994 гг. В сравнении с контролем, соответствующим по полу и возрасту (также 609 лиц), больные РА имели достоверно более высокий уровень всех инфекционных осложнений: ОШ = 1,7. При этом интраабдоминальные инфекционные осложнения возникали при РА почти в 3 раза чаще, чем в контроле, — 0,22 и 0,088 на 100 пациенто-лет соответственно, ОШ составило 2,76 [25].

Таким образом, наличие коморбидных гастроэнтерологических заболеваний может существенно ухудшать состояние больных РЗ, повышая риск гибели и оказывая дополнительное негативное влияние на качество жизни. Однако, вероятно, наибольшее значение для ревматологов патология ПС имеет в качестве фактора риска лекарственных осложнений, в значительной степени затрудняющего подбор адекватной противоревматической терапии.

Ярким примером негативного влияния коморбидной патологии ПС на безопасность противоревматических средств является, несомненно, НПВП-гастропатия. Хорошо известно, что гастроэнтерологические заболевания — пептическая язва в анамнезе, диспепсия и инфекция *H. pylori* — значительно повышают риск развития НПВП-индуцированных язв и кровотечения [26].

НПВП остаются незаменимым средством для купирования основных симптомов РЗ, а при СпА считаются важнейшим компонентом современной патогенетической терапии. Поэтому тема безопасности НПВП, которая в значительной степени определяется риском НР со стороны ПС, традиционно рассматривается ревматологами как важная и актуальная [26].

В развитых странах мира именно прием НПВП оказался в настоящее время важнейшим этиологическим фактором возникновения язвы желудка и кровотечения из органов ЖКТ. Активно обсуждается тема повреждающего действия НПВП на тонкую кишку (НПВП-энтеро-

патия), основное проявление которого — хроническая малозаметная кровопотеря, приводящая к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии. Хорошо известна способность НПВП вызывать обострение ВЗК, что нашло отражение в инструкциях по применению практически всех современных препаратов — представителей этой лекарственной группы. И, наконец, российские врачи хорошо осведомлены о негативном действии НПВП на печень. Хотя серьезные гепатотоксические реакции при использовании НПВП отмечаются крайне редко, эта тема совсем недавно стала предметом широкой дискуссии — прежде всего, из-за обвинений (на наш взгляд, совершенно несправедливых), выдвинутых некоторыми экспертами против весьма популярного в России нимесулида [26].

Однако все эти вопросы постоянно рассматриваются в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях, поэтому в настоящем обзоре мы хотели бы уделить больше внимания другим, менее знакомым российским ревматологам аспектам взаимодействия гастроэнтерологической и ревматологической патологий.

Например, недостаточно освещено влияние приема НПВП на развитие острого воспаления поджелудочной железы, хотя эта патология, в общем, не менее опасна, чем желудочно-кишечное кровотечение. Роль НПВП в качестве «провокатора» ОПН была доказана в масштабном исследовании Н. Sorensen и соавт. [27]. Они сопоставили использование различных НПВП у 3083 пациентов с этим заболеванием и 30 830 лиц в качестве соответствующего по полу и возрасту контроля. В целом, прием НПВП однозначно повышал вероятность развития ОПН: ОШ=2,7 (95% ДИ 2,4–3,0). Риск был максимальным при использовании диклофенака — ОШ=5,0 (95% ДИ 4,2–5,9) и существенно ниже при лечении целекоксибом — ОШ=1,4 (95% ДИ 0,8–2,3). Использование напроксена практически не повышало риск развития панкреатита: ОШ=1,1 (95% ДИ 0,7–1,7) [27].

Любопытно, что более позднее исследование S. Hung и соавт. [28], проведенное по аналогичному плану — сравнение частоты приема НПВП у 5095 пациентов с эпизодом ОПН и 20 380 лиц в качестве контроля, — показало для целекоксиба иной результат. По результатам этой работы, целекоксиб однозначно повышал риск развития ОПН: ОШ=5,62 (95% ДИ 3,33–9,46).

Интересно отметить, что НПВП, которые, как было представлено выше, выступают в роли серьезного фактора риска развития ОПН, достаточно широко применяют в качестве анальгетического средства при хроническом панкреатите. Более того, НПВП активно используются в качестве эффективного средства для профилактики одной из форм ОПН, возникающей как осложнение при эндоскопических манипуляциях на области большого дуоденального (фатерова) сосочка и контрастировании желчных и панкреатического (вирсунгова) протоков [29].

Следует отметить, что НПВП — не единственный класс противоревматических лекарств, которые могут вызывать повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Серьезное клиническое значение имеют осложнения, связанные с приемом бисфосфонатов — наиболее популярного средства для лечения постменопаузального остеопороза. Речь идет, прежде всего, о развитии эрозивно-язвенных изменений со стороны пищевода, вызванных приемом алендроната [30–32].

Взаимосвязь между приемом антиостеопоротических средств и поражением ЖКТ подтвердило масштабное исследование случай – контроль, проведенное в Дании. Исследуемую группу составили 103 562 больных, получавших антиостеопоротическую терапию, соответствующий по возрасту и полу контроль (в соотношении 1 : 3) – 310 683 лиц, не получавших эти лекарства. После оценки влияния иных потенциально «агрессивных» для ЖКТ препаратов (НПВП, ГК и др.) повышение риска серьезного поражения пищевода показано для алендроната, этидроната и ралоксифена [33].

Прием алендроната может вызывать поражение не только пищевода, но и нижележащих отделов ЖКТ. Так, F. Lanza и соавт. [34] оценили эндоскопическую картину верхних отделов ЖКТ у 515 больных, которые в течение 2 нед получали алендронат и ризедронат. Поражение слизистой оболочки на фоне приема алендроната возникало достаточно часто: язвы желудка появились у 13,2%, язвы пищевода – у 1,3% больных (в группе ризедроната – у 4,1 и 0% соответственно).

По данным J. Knopp-Sihota и соавт. [35], среди 26 223 больных, получавших бисфосфонаты, развитие кровотечений из органов ЖКТ было отмечено у 117 человек. Факторами риска этого осложнения были пожилой возраст, язвенный анамнез и мужской пол. Любопытно отметить, что бисфосфонаты в данном случае выступали в роли самостоятельного этиологического фактора серьезных осложнений: так, прием НПВП в группе больных с желудочно-кишечным кровотечением встречался достоверно реже, чем в общей группе (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,21–0,80).

В последние годы, после широкого внедрения в клиническую практику ГИБП, ревматологи вынуждены уделять самое серьезное внимание другой коморбидной патологии ПС – вирусным гепатитам [36–38]. Вообще ВГВ и ВГС относятся к числу наиболее распространенных инфекций. На сегодняшний день, в соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 350 млн лиц, инфицированных ВГВ, и 130–150 млн инфицированных ВГС, что суммарно составляет не менее 7% современной популяции. Хронический вирусный гепатит (ХВГ) развивается у каждого 10-го больного, инфицированного ВГВ. Осложнениями этого заболевания становятся цирроз, печеночная недостаточность, варикозные кровотечения и аденокарцинома печени, которые приводят к гибели более 750 тыс. человек ежегодно. Инфекция ВГС в остром периоде у подавляющего большинства больных протекает практически бессимптомно. Однако ее хронизация отмечается у 80% пациентов, а осложнения ХВГ типа С приводят к ежегодной гибели свыше полумиллиона больных. Известна связь ВГС и широкого спектра аутоиммунных заболеваний, таких как криоглобулинемия, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит и др., а также лимфопролиферативных заболеваний, прежде всего В-клеточных лимфом [39].

К сожалению, многие противоревматические препараты – ГК, цитотоксические средства и ГИБП – могут в определенной степени снижать противовирусный иммунитет и способствовать обострению или реактивации инфекционного процесса [36–38]. В отношении ВГВ и ВГС опасность связана не только с быстрым прогрессировани-

ем ХВГ, но и с существенным повышением контагиозности, что определяется активной репликацией вируса и повышением концентрации жизнеспособных вирусов в тканях и биологических жидкостях. При этом многие препараты, широко используемые в ревматологии (в частности, метотрексат – МТ – и НПВП), способны оказывать негативное влияние на функцию печени и способствовать развитию опасных осложнений, таких как печеночная недостаточность, у пациентов с активным ХВГ и циррозом.

Влияние ГИБП – ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и CD20 – на прогрессирование ХВГ типа В четко доказано (рис. 2). Так, R. Perez-Alvarez и соавт. [40] провели систематический анализ случаев назначения ингибиторов ФНО α 257 больным с НВс-антигеном или антителами к сог-антигену (анти-НВс), т. е. пациентам с ХВГ, носителям ВГВ или перенесшим эту инфекцию. Всего было отмечено 44 эпизода обострений ХВГ, причем 4 больных умерли от острой печеночной недостаточности. Следует отметить, что профилактическая противовирусная терапия значительно снижала число рецидивов: у пациентов, получавших и не получавших такое лечение, оно составило 23 и 62% соответственно ($p=0,003$). Наибольшее число случаев обострения было зафиксировано при использовании инфликсимаба, минимальное – при лечении этанерцептом (ЭЦ).

A. Evens и соавт. [41] провели метаанализ данных использования ритуксимаба (РТМ) у пациентов с анти-НВс и обзор случаев обострения ХВГ типа В при использовании этого препарата (всего 697 больных; рис. 3). Оказалось, что риск реактивации инфекции у больных с анти-НВс при использовании РТМ был почти в 6 раз выше, в сравнении со схемами лечения, где этот препарат не использовался: 8,2 и 0,6% соответственно, ОШ=5,73 (95% ДИ 2,01–16,33).

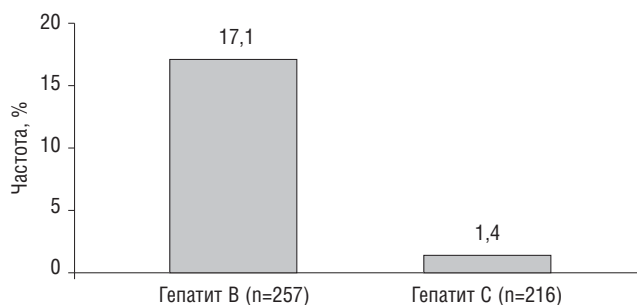


Рис. 2. Частота реактивации вирусных гепатитов В и С на фоне терапии ингибиторами ФНО α (данные двух систематических обзоров) [40, 45]

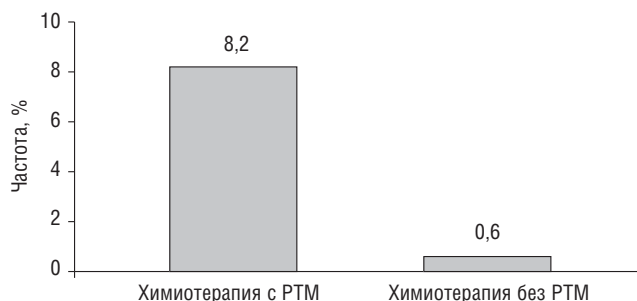


Рис. 3. Частота реактивации гепатита В при использовании РТМ (систематический обзор; n=697) [41]

Вызывает тревогу тот факт, что на фоне противоревматической терапии могут возникать эпизоды реактивации ВГВ даже в тех случаях, когда эта инфекция представляется «вылеченной». Речь идет о больных с отсутствием HBsAg, отрицательной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и наличием анти-HBc, что говорит о формировании противовирусного иммунитета. S. Mori и соавт. [42] провели анализ частоты реактивации ВГВ у 712 таких больных, получавших ГИБП, и 327 больных, получавших синтетические БПВП. Число рецидивов ВГВ составило 12 при использовании ГИБП (из них 7 — на фоне терапии ЭТЦ и 3 — тоцилизумабом) и 10 — при лечении БПВП (4 — на фоне приема МТ и 4 — циклофосфида), всего 1,7 и 3,2%.

Совсем недавно были опубликованы рекомендации по профилактике реактивации ВГВ у больных, которым требуется назначение иммуносупрессивных препаратов. Главным элементом контроля в этой ситуации представляется тщательное обследование пациентов перед началом лечения и градация риска. Наличие HBsAg, даже в отсутствие признаков репликации (ПЦР) или при низкой вирусной нагрузке, указывает на очень большую вероятность рецидива ХВГ. Назначение ГИБП или иммуносупрессивных средств, особенно в комбинации с ГК, ассоциируется с высоким, а только иммуносупрессоров или ГК — с умеренным риском реактивации ВГВ. С точки зрения наших западных коллег, при наличии HBsAg (даже в отсутствие вирусной нагрузки) назначение ГИБП, иммуносупрессивных средств в комбинации с ГК возможно только на фоне противовирусного лечения (ламивудин, тенофовир или энтекавир). Если HBsAg не определяется и ПЦР отрицательна, но есть лишь анти-HBc, допустимо ограничиться наблюдением, включающим обязательный динамический контроль вирусной нагрузки. Если же ПЦР положительна, т. е. несмотря на отсутствие «поверхностного антигена» ВГВ жизнеспособен, относительно безопасное лечение ГИБП, иммуносупрессивными препаратами и ГК возможно лишь на фоне противовирусной терапии [43, 44].

Риск реактивации ВГС на фоне использования противоревматических средств значительно меньше. В соответствии с данными M. Rompré и соавт. [45], использование ингибиторов ФНО α у 216 больных с ВГС всего в трех случаях (1,4%) привело к развитию поражения печени, потребовавшего отмены ГИБП (см. рис. 2). Было проведено небольшое рандомизированное контролируемое исследование, в котором 29 больных с «легким» ХВГ типа С в течение 54 нед получали МТ или ком-

бинацию МТ и ЭТЦ. За период наблюдения не было отмечено ни одного случая обострения ХВГ; также не было значимой динамики показателей вирусной нагрузки, уровней аланинаминотрансферазы и аспартатамино-трансферазы [46].

Для оценки риска рецидивов ХВГ типа С при использовании ингибиторов CD20 очень важны данные M. Merli и соавт. [47], представивших результаты наблюдения 535 больных с В-клеточными лимфомами, инфицированных ВГС. Все пациенты получали активную химиотерапию, причем 255 — РТМ (252 — в режиме R-CHOP и трое — как монотерапию). Средний срок наблюдения за больными составил 2 года. За этот период не было отмечено достоверной разницы в частоте гепатотоксических реакций у пациентов, получавших и не получавших РТМ: 16 и 14% соответственно (рис. 4).

Как видно, имеющиеся данные не подтверждают значительного риска реактивации ВГС при использовании ГИБП. Тем не менее ревматологи должны соблюдать крайнюю осторожность при назначении этих лекарств. Так, создатели рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению РА четко указывают, что не следует использовать ингибиторы ФНО α у лиц с ХВГ типа С, не получающих противовирусную терапию [48].

Еще одной «старой» темой, связанной с поражением ПС у больных РЗ и получившей новое звучание в эпоху таргетной терапии, стала перфорация кишечника. Известно, что это редкое, но очень опасное осложнение чаще наблюдается у ревматологических пациентов, в сравнении с популяцией. Основной причиной его развития является дивертикулит — воспаление слизистой оболочки в области углубления в стенке кишки. Следует отметить, что дивертикулит считается типичной «возрастной» патологией: дивертикулы толстой кишки (преимущественно сигмовидной) выявляются лишь у 13,5% пациентов в возрасте до 50 лет, у 30% — 50–70 лет и более чем у 50% — старше 70 лет. Сами по себе дивертикулы, появление которых прочно связано с хроническими запорами, не несет значительной угрозы жизни больных. Однако дивертикулит может представлять серьезную опасность, особенно у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. По данным статистики, от 8 до 24% больных, у которых дивертикулит возникает на фоне лечения цитостатиками и/или ГК, погибают вследствие перфорации стенки кишки, приводящей к развитию перитонита и сепсиса [49].

J. Curtis и соавт. [50], проведя анализ электронных баз данных, оценили частоту перфораций ЖКТ у 143 433 больных РА за период с 2001 по 2009 г. Общее число перфораций составило 696 (1,7 случая на 1000 пациенто-лет). Как и ожидалось, большинство (83%) эпизодов были связаны с поражением толстой кишки и прочно ассоциировались с дивертикулитом (ОШ=14,5; 95% ДИ 11,8–17,7). Любопытно отметить, что риск развития перфорации отчетливо повышался на фоне приема ГК (более чем в 2 раза, ОШ=2,2), но не повышался при использовании МТ и ГИБП без ГК (рис. 5).

Тем не менее связь между развитием перфорации и терапией отдельными представителями класса ГИБП все же просматривается. Речь идет об ингибиторе интерлейкина 6 (ИЛ6) ТЦЗ. T. Gout и соавт. [51] провели метаанализ данных серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых этот препарат срав-

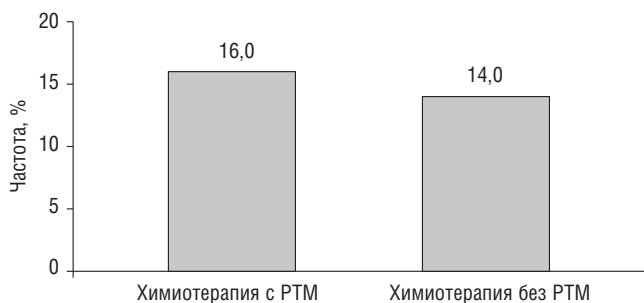


Рис. 4. Суммарная частота осложнений со стороны печени при использовании РТМ у больных с В-клеточными лимфомами, инфицированных ВГС (n=535) [47]

нивался с плацебо. Всего при лечении ТЦЗ было отмечено 18 случаев перфорации, из которых подавляющее большинство ($n=16$) возникло на фоне дивертикулита. ОШ для развития перфорации при использовании ТЦЗ составило 1,9. Это выше, чем при назначении ингибиторов ФНО α (ОШ=1,3), но заметно ниже в сравнении с ГК (ОШ=3,9).

Наращение числа перфораций кишки было отмечено и японскими учеными при анализе национальной когорты больных РА, получавших ТЦЗ ($n=4527$; срок наблюдения 3 года). За этот период было зафиксировано 36 перфораций (0,24 на 100 пациенто-лет). Эта частота отчетливо превышает популяционную. В то же время в общей структуре НР, связанных с ТЦЗ, перфорации имеют минимальный удельный вес. Так, в японской когорте на фоне применения этого ГИБП частота онкологических заболеваний составила 0,83, а серьезных инфекций — 4,07 на 100 пациенто-лет [52].

С чем связано увеличение риска перфораций толстой кишки при использовании ТЦЗ, пока не ясно. Можно предположить, что он нарушает механизмы специфической или неспецифической иммунной защиты макроорганизма в отношении некоторых форм условно-патогенной флоры, находящейся в просвете дивертикула. Это особенно важно, поскольку имеются данные о нарушении микробного равновесия толстой кишки (в частности, отчетливое преобладание пропионобактера) при развитии дивертикулита [53]. Активация условно-патогенной флоры, вероятно, может приводить к повреждению слизистой оболочки с развитием локального воспаления, последующим нарушением целостности кишечной стенки и ее перфорацией.

Роль снижения иммунного ответа на условно-патогенную флору при развитии дивертикулита подтверждается нарастанием частоты перфораций кишки при использовании другого БПВП — селективного ингибитора JAK-киназы тофацитиниба. Механизм действия этой «малой молекулы» близок фармакологическим эффектам ингибиторов ИЛ6. Вероятно, именно из-за этого применение тофацитиниба может осложняться перфорацией ЖКТ. Это демонстрирует анализ данных двух наблюда-

тельных исследований ($n=4120$; 5963 пациенто-лет), в которых сравнивались эффективность и безопасность тофацитиниба и плацебо при РА. Суммарно было зафиксировано 11 случаев перфорации, из которых 6 связаны с дивертикулами. Следует отметить, правда, что подавляющее большинство этих эпизодов (10 из 11) развились на фоне сопутствующего приема МТ и ГК, а также НПВП, т. е. препаратов, которые сами по себе могут вызывать поражение ЖКТ [54].

С другой стороны, перфорация кишечника на фоне приема НПВП — достаточно редкое осложнение. В этом можно убедиться на основании результатов исследования MEDAL, в ходе которого 34 700 больных ОА и РА в течение не менее 1,5 года принимали диклофенак или эторикоксиб. Среди более чем 17 тыс. пациентов, длительно принимавших диклофенак в дозе 150 мг/сут, было отмечено лишь 10 эпизодов перфорации ЖКТ (0,06%) [55]. Очевидно, что частота этого опасного осложнения на фоне приема неселективного НПВП существенно ниже, чем при использовании ТЦЗ и тофацитиниба.

К сожалению, не существует общепризнанных методов профилактики перфорации кишки при лечении ГИБП. Основное значение здесь имеют оценка анамнеза (наличие стойких запоров, выявление дивертикулов при использовании рентгенологических или эндоскопических методов исследования толстой кишки, подтвержденные эпизоды дивертикулита) и тщательный контроль состояния больных. Активная профилактика дивертикулита заключается в борьбе с запорами — назначении пищевых волокон, осмотических слабительных (лактолоза), а также регулярном приеме пробиотиков. Лечение дивертикулита проводится с использованием спазмолитиков (дюспаталин) и антибактериальных средств [56]. Особое значение здесь имеет применение рифаксимины — невсасывающегося антибиотика широкого спектра, доказавшего свою эффективность в качестве средства для уменьшения выраженности симптомов и предотвращения осложнений дивертикулита [57].

Завершая наш краткий обзор, следует заключить, что патология пищеварительной системы — серьезная коморбидная проблема при РЗ: она влияет на качество и продолжительность жизни, а также безопасность противоревматической терапии. При назначении НПВП, ГК, БПВП (как синтетических, так и биологических) следует учитывать необходимость ранней диагностики и профилактики патологии гепатобилиарной системы и кишечника. Несомненно, требуются дальнейшие исследования, направленные на создание удобных для клинической работы алгоритмов выбора противоревматической терапии при наличии таких коморбидных заболеваний, как ЖКБ, хронический панкреатит, ХВГ и дивертикулит.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

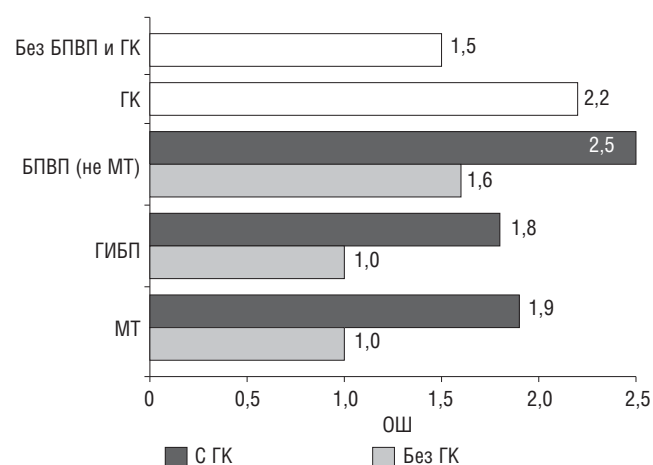


Рис. 5. Анализ электронных баз данных: риск развития перфораций ЖКТ у 143 433 больных РА на фоне приема различных противоревматических препаратов (2001–2009 гг., 696 перфораций) [50]

ЛИТЕРАТУРА

- Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
- Каратеев АЕ, Мовсисян ММ, Ананьева ЛП, Раденска-Лоповок СГ. Клинические, эндоскопические и морфологические проявления поражения пищевода при системной склеродермии. Клиническая медицина. 2014;92(6):67-74 [Karateev AE, Movsisjan MM, Anan'eva LP, Radenska-Lopovok SG. Clinical, endoscopic and morphological manifestations of oesophageal lesion in systemic scleroderma. *Klinicheskaja Medicina*. 2014;92(6):67-74 (In Russ.)].
- Zou J, Shen Y, Ji DN, et al. Endoscopic findings of gastrointestinal involvement in Chinese patients with Behcet's disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):17171-8. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.17171
- Köklü S, Yüksel O, Onur I, et al. Ileocolonic involvement in Behcet's disease: endoscopic and histological evaluation. *Digestion*. 2010;81(4):214-7. doi: 10.1159/000264643. Epub 2010 Jan 21.
- Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int*. 2014 Jun;34(6):851-6. doi: 10.1007/s00296-013-2838-5. Epub 2013 Aug 10.
- Hokama A, Kishimoto K, Ihama Y, et al. Endoscopic and radiographic features of gastrointestinal involvement in vasculitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2012 Mar 16;4(3):50-6. doi: 10.4253/wjge.v4.i3.50
- Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. 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 Mar;84(2):115-28. doi: 10.1097/01.md.0000158825.87055.0b
- Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjögren syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Jan;46(1):25-30. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182329d9c
- Terzin V, Földesi I, Kovacs L, et al. Association between autoimmune pancreatitis and systemic autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun 7;18(21):2649-53. doi: 10.3748/wjg.v18.i21.2649
- Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc*. 2007 Apr;82(4):441-7. doi: 10.4065/82.4.441
- Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190-9 [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600-6 [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the cis population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-600-606
- Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):169-74 [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoarthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
- Ito S, Hasegawa H, Nozawa S, et al. Gallstones in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Jul;26(7):1458-66.
- Pamuk ON, Umit H, Unlü E, et al. An increased frequency of gallbladder stones in rheumatoid arthritis patients. Factors related to gallbladder stone formation. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 May-Jun;24(3):317-20.
- Chang CC, Chiou CS, Lin HL, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2015 Aug 11;10(8):e0135187. doi: 10.1371/journal.pone.0135187. eCollection 2015.
- Young A, Koduri G, Batley M, et al. Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) group. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):350-7. doi: 10.1093/rheumatology/ke1253. Epub 2006 Aug 14.
- Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, et al. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):221-7. doi: 10.1080/03009740410005845
- Kuo CF, Luo SF, See LC, et al. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):355-60. doi: 10.1007/s00296-012-2411-7. Epub 2012 Mar 27.
- Sandhu SK, Choy G. Vasculitis of the gallbladder in early rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2013 Aug 23;2013. doi: 10.1136/bcr-2012-008228
- Vijendren A, Cattle K, Obichere M. Spontaneous haemorrhagic perforation of gallbladder in acute cholecystitis as a complication of antiplatelet, immunosuppressant and corticosteroid therapy. *BMJ Case Rep*. 2012 Jul 9;2012. doi: 10.1136/bcr.12.2011.5427
- Miwa W, Toyama K, Kitamura Y, et al. Multiseptate gallbladder with cholelithiasis diagnosed incidentally in an elderly patient. *Intern Med*. 2000 Dec;39(12):1054-9. doi: 10.2169/internalmedicine.39.1054
- Richter A, Listing J, Schneider M, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015, Nov.13. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207838 [Epub ahead of print].
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2287-93. doi: 10.1002/art.10524
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaja Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

27. Sorensen HT, Jacobsen J, Norgaard M, et al. Newer cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 1;24(1):111-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02959.x
28. Hung SC, Hung SR, Lin CL, et al. Use of celecoxib correlates with increased relative risk of acute pancreatitis: a case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol.* 2015 Oct;110(10):1490-6. doi: 10.1038/ajg.2015.259. Epub 2015 Sep 1.
29. Мороз ЕВ, Соколов АА, Артемкин ЭН. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики острого панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (обзор литературы). Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2015;2(102):115-21 [Moroz EV, Sokolov AA, Artemkin EN. Use of non-steroid anti-inflammatory preparations for prevention of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (literature review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2015;2(102):115-21 (In Russ.)].
30. De Groen P, Lubbe D, Hirsch Ch, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Eng Med. J.* 1996;335:1016-21.
31. Graham DY. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Dig Dis Sci.* 2002;47(8):1665-78. doi: 10.1023/A:1016495221567
32. Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, et al. Drug-induced esophagitis. *Dis Esophagus.* 2009;22(8):633-7. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.00972.x. Epub 2009 Apr 15.
33. Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt E, et al. Gastric and esophagus events before and during treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(2):110-5. doi: 10.1007/s00223-009-9323-x
34. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology.* 2000;119(3):631-8. doi: 10.1053/gast.2000.16517
35. Knopp-Sihota JA, Cummings GG, Homik J, Voaklander D. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatr.* 2013 Apr 20;13:36. doi: 10.1186/1471-2318-13-36
36. Белов БС, Лопаткина ТН, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы и перспективы. Российский медицинский журнал. 2012;30:1493-8 [Belov BS, Lopatkina TN, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and chronic viral hepatitis: problems and prospects. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal.* 2012;30:1493-8 (In Russ.)].
37. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:348-57. doi: 10.1038/nrrheum.2012.63
38. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis.* 2013 May;33(2):167-77. doi: 10.1055/s-0033-1345722. Epub 2013 Jun 8.
39. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
40. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:359-71. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76
41. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011;22:1170-80. doi: 10.1093/annonc/mdq583
42. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol.* 2015 Sept 28;21(36):10274-89. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10274
43. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:209-19. doi: 10.1038/nrgastro.2013.216
44. Lim R, Holt A. Hepatitis B and C prophylaxis in patients receiving chemotherapy. *Viral Hepat Pract.* 2014 Jul 1;6(1):10-3.
45. Pompili M, Biolo M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7867-73. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7867
46. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, et al. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol.* 2014;41:286-92. doi: 10.3899/jrheum.130658
47. Merli M, Visco C, Spina M, et al. Outcome prediction of diffuse large B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica.* 2014;99:489-96. doi: 10.3324/haematol.2013.094318
48. Singh J, Saag K, Bridges S, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6.
49. Schreyer A, Layer G. Guidelines for diverticular disease and diverticulitis: diagnosis, classification, and therapy for the radiologist. *Fortschr Röntgenstr.* 2015;187:676-84. doi: 10.1055/s-0034-1399526
50. Curtis J, Lanis A, Ani J, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Dec;64(12):1819-28. doi: 10.1002/acr.21764
51. Gout T, Ostör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011 Nov;30(11):1471-4. doi: 10.1007/s10067-011-1827-x
52. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, et al. Long-term safety of tocilizumab: Results from 3 years of followup postmarketing surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2015 Aug;42(8):1368-75. doi: 10.3899/jrheum.141210
53. Daniels L, Budding A, de Korte N, et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Nov;33(11):1927-36. doi: 10.1007/s10096-014-2162-3
54. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee E, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label long-term extension studies. *J Rheumatol.* 2014;41:837-52. doi: 10.3899/jrheum.130683
55. Laine L, Curtis S, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2007;369:465-73. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7
56. Elisei W, Tursi A. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis. *Ann Gastroenterol.* 2016 Jan-Mar;29(1):24-32.
57. Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr;33(8):902-10. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x. Epub 2011 Mar 2.

Международные рекомендации по ведению больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией: итоги 2015 года

Бекетова Т.В., Сатыбалдыев А.М., Денисов Л.Н.

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

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

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 16.05.16

В 2015 г. опубликованы новые международные рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов (СВ) с поражением крупных сосудов, которые стали результатом систематизированного обобщения современных научных достижений и клинического опыта. Экспертами Французской группы по изучению СВ крупных сосудов были разработаны 15 рекомендаций, осветивших широкий круг проблем гигантоклеточного артериита; Европейская антиревматическая лига и Американская коллегия ревматологов представили совместно 9 рекомендаций, посвященных ревматической полимиалгии. Целью публикации является общая характеристика основных положений новых рекомендаций с обсуждением некоторых дискуссионных вопросов.

Ключевые слова: системный васкулит; гигантоклеточный артериит; артериит Такаясу.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Сатыбалдыев АМ, Денисов ЛН. Международные рекомендации по ведению больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией: итоги 2015 года. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):390-394.

INTERNATIONAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF GIANT CELL ARTERITIS AND POLYMYALGIA RHEUMATICA: THE 2015 RESULTS Beketova T.V., Satybaldyev A.M., Denisov L.N.

New international guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis involving large vessels, which had resulted from the systematic generalization of current scientific achievements and clinical experience, were published in 2015. The experts of the French Large Vessel Vasculitis Study Group have elaborated 15 recommendations covering a wide range of problems of giant cell arteritis; the European League Against Rheumatism and the American College of Rheumatology have presented 9 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. The purpose of this paper is to provide common characteristics of the main points of the new guidelines, by discussing some controversial issues.

Key words: systemic vasculitis; giant cell arteritis; Takayasu arteritis.

For reference: Beketova TV, Satybaldyev AM, Denisov LN. International guidelines for the management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: The 2015 results. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):390-394 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-390-394>

Наиболее эффективным инструментом совершенствования диагностики и оптимизации современных методов лечения является внедрение в клиническую практику стандартов, базирующихся на научно обоснованных рекомендациях, согласованных ведущими экспертами. На протяжении 2015 г. международным сообществом ревматологов и интернистов проводилась масштабная работа по выработке рекомендаций для диагностики и лечения ревматической полимиалгии (РП) и гигантоклеточного артериита (ГКА), относящегося в соответствии с современной классификацией системных васкулитов (СВ) [1] к васкулитам крупных сосудов — наиболее распространенной форме СВ.

Согласно номенклатуре СВ, принятой в 2012 г. на конференции в Чепел Хилл (Chapel Hill, США) [1], ГКА, ранее известный как болезнь Хортон, характеризуется как артериит, часто гранулематозный, с поражением аорты и/или ее главных ветвей (преимущественно сонных и позвоночной артерий, с частым поражением височной артерии), кото-

рый, как правило, развивается у пациентов старше 50 лет и нередко сочетается с РП. В свою очередь РП является одним из наиболее распространенных воспалительных ревматических заболеваний (РЗ) у пациентов пожилого возраста и может протекать как в сочетании с ГКА, так и изолированно.

В разработке рекомендаций для ГКА приняли участие 33 эксперта-клинициста из Французской группы по изучению СВ крупных сосудов (Groupe d'étude française des arterites des gros vaisseaux, GEFA) [2]. Рекомендации для РП были согласованы в ходе совместной работы 46 экспертов из 14 стран Европы, Азии и Америки — членов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [3]. Результатом систематизированного обобщения современных научных достижений и клинического опыта стали 15 рекомендаций GEFA, осветивших широкий круг проблем ГКА, и 9 рекомендаций EULAR/ACR, посвященных РП.

Целью настоящей публикации является общая характеристика основных положений новых международных рекомендаций для ГКА и РП с обсуждением некоторых дискуссионных вопросов.

Рекомендации по ведению больных гигантоклеточным артериитом (GEFA)

Представленные 15 рекомендаций по диагностике и лечению ГКА содержат 31 положение, для всех уровень согласия достигал 80%. Итоги работы Французской экспертной группы лишь частично сопоставимы с рекомендациями, представленными Британским обществом ревматологов (British Society of Rheumatology, BSR) в 2010 г. [4] или EULAR в 2009 г. [5]. В частности, позиция экспертов GEFA относительно показаний для назначения иммунодепрессантов, в первую очередь метотрексата (МТ), является более консервативной, чем в рекомендациях EULAR, в соответствии с которыми МТ отнесен к препаратам первой линии для лечения ГКА. Значительным вкладом GEFA стала разработка практических рекомендаций для таких крайне сложных клинических задач, как диагностика и лечение ГКА с аортоартериитом.

Рекомендация 1: терминология. 1А. Возможно применение как термина «гигантоклеточный артериит», так и «гигантоклеточный артериит (Хортона)».

Рекомендация 2: номенклатура и классификация. 2А. ГКА характеризуют как артериит аорты и/или ее ветвей у пациентов старше 50 лет с клинико-гистологическими признаками вовлечения краниальных артерий или поражением органа зрения. 2В. В исследовательских целях возможно использование классификационных критериев ACR для ГКА.

Рекомендация 3: клиническая диагностика. 3А. Диагноз ГКА в первую очередь следует предполагать у пациентов старше 50 лет с впервые возникшими головными болями, «перемежающейся хромотой челюсти», выявлении при осмотре изменений височной артерии (ВА) или в случаях внезапного нарушения зрения. 3В. Не рекомендовано основывать диагноз достоверного ГКА только на клинических данных, без дополнительного обследования.

Рекомендация 4: биопсия височной артерии. 4А. Биопсия ВА необходима для повышения достоверности диагноза ГПА, но ее проведение не должно отодвигать начало лечения, а отрицательные результаты биопсии ВА не исключают диагноза ГКА. 4В. При биопсии ВА диагноз ГКА подтверждает наличие мононуклеарных инфильтратов в меди сосудах; дополнительно специфичным признаком ГКА считается присутствие в инфильтратах гигантских клеток. 4С. Базовые принципы включают одностороннюю биопсию участка ВА длиной не менее 1 см и исследование многочисленных серий срезов.

Рекомендация 5: инструментальное исследование височной артерии. 5А. Визуализация изменений ВА с помощью ультразвукового метода или магнитно-резонансной томографии (МРТ) не может заменить биопсию ВА в качестве исследования первой линии. 5В. Ультразвуковое исследование ВА должно выполняться опытным специалистом. 5С. МРТ ВА не рекомендовано.

Рекомендация 6: инструментальное исследование аорты и ее ветвей. 6А. Подтверждению диагноза ГКА может способствовать выявление аортита или артериита ветвей аорты с помощью компьютерной томографии (КТ), МРТ или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), но эти

методы не могут заменить биопсию ВА в качестве исследования «первой линии».

Рекомендация 7: биомаркеры. 7А. Лабораторная диагностика ГКА должна включать определение С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или фибриногена. 7В. Для диагностики и мониторинга активности ГКА не рекомендованы другие биомаркеры, помимо СРБ, СОЭ и фибриногена.

Рекомендация 8: выявление аортальных осложнений. 8А. Скрининг осложнений аорты при помощи КТ или МРТ рекомендуется во время установления диагноза ГКА и затем с интервалом 2 года — 5 лет, при условии что у пациента отсутствуют противопоказания для возможного оперативного вмешательства на аорте.

Рекомендация 9: терапия глюкокортикоидами неосложненного гигантоклеточного артериита (без поражения органа зрения и аорты или ее ветвей). 9А. Рекомендованная начальная доза преднизолона при неосложненном ГКА составляет 0,7 мг/кг в сутки с постепенным ее снижением до 15–20 мг/сут в течение 3 мес, далее до 7,5–10 мг/сут к 6-му месяцу, до 5 мг/сут к 12-му месяцу и отмена глюкокортикоидов (ГК) через 18–24 мес лечения. 9В. Систематическое назначение пульсовых внутривенных введений метилпреднизолона не рекомендовано.

Рекомендация 10: лечение гигантоклеточного артериита при наличии офтальмологических осложнений.

10А. Больным ГКА при наличии транзиторного или стойкого поражения органа зрения требуется незамедлительное назначение преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки или метилпреднизолона внутривенно 500–1000 мг в течение 1–3 дней (с последующим назначением преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки). 10В. Скорость снижения дозы ГК и продолжительность лечения при ГКА с офтальмологическими осложнениями не отличаются от схемы, рекомендованной при неосложненном ГКА. 10С. Аспирин (75–300 мг/сут) следует рекомендовать при ГКА с поражением органа зрения.

Рекомендация 11: лечение гигантоклеточного артериита с аортоартериитом. 11А. Лечение ГКА с неосложненным и асимптомным вовлечением аорты или ее ветвей может осуществляться по схеме, рекомендованной при неосложненном ГКА. 11В. При наличии в дебюте ГКА осложнений (дилатация, аневризма аорты или диссекция) или симптоматики аортоартериита (перемежающаяся хромота конечности или ишемия) может быть рекомендован преднизолон в стартовой дозе 1 мг/кг в сутки. 11С. За исключением неотложных ситуаций, реконструктивные вмешательства при поражении аорты следует планировать после стихания воспаления.

Рекомендация 12: дополнительное иммуносупрессивное или иммуномодулирующее лечение. 12А. При недавно диагностированном ГКА систематическое применение иммунодепрессантов не рекомендовано. 12В. Дополнительное назначение МТ можно рассматривать в отдельных случаях недавно диагностированного ГКА, когда использование ГК представляет серьезную проблему.

Рекомендация 13: таргетная биологическая терапия. 13А. При недавно диагностированном ГКА назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) не рекомендовано.

Рекомендация 14: аспирин, антикоагулянты и статины. 14А. Назначение низких доз аспирина (75–300 мг/сут) необходимо рассматривать во всех случаях недавно ди-

агностированного ГКА с учетом соотношения пользы и рисков; при ГКА с поражением органа зрения следует рекомендовать низкие дозы аспирина. **14В.** Систематическое назначение антикоагулянтов или статинов не рекомендовано.

Рекомендация 15: лечение обострения или рецидива.

15А. При первом обострении или рецидиве доза ГК определяется тяжестью проявлений ГКА и не должна быть меньше применявшейся ранее эффективной дозы.

15В. При неоднократных обострениях или множественных рецидивах у ГК-зависимых больных (преднизолон 10–15 мг/сут) может быть назначен МТ; лечение тоцилизумабом может рассматриваться в случае неэффективности МТ. **15С.** При изолированном повышении уровней воспалительных биомаркеров не обязательно требуется увеличение дозы ГК или присоединение альтернативной терапии, но необходим более тщательный мониторинг пациентов.

Рекомендации по ведению больных ревматической полимиалгией (EULAR/ACR)

Группами экспертов EULAR и ACR наряду с рекомендациями был согласован ряд фундаментальных принципов клинического подхода к больным РП и создан на их основе алгоритм ведения пациентов с РП (см. рисунок).

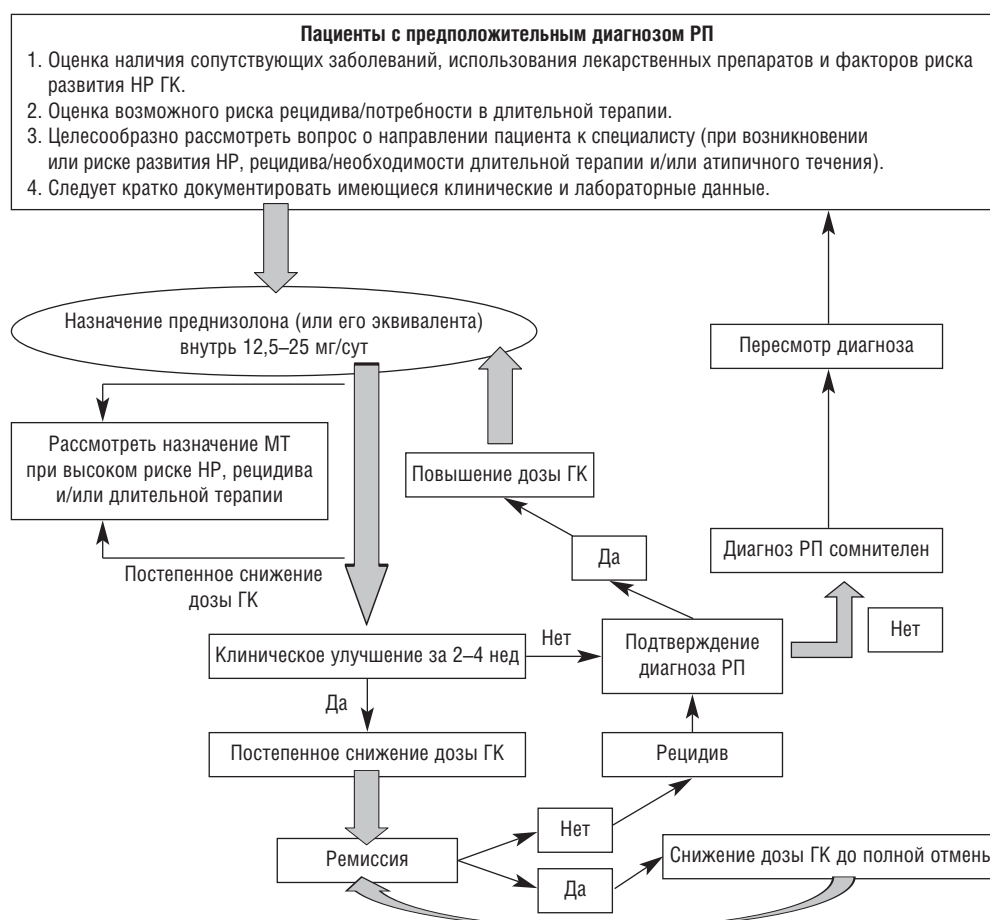
Согласованные 8 общих принципов освещают основные подходы к ведению пациентов с РП в клинической

практике, представляют основу для реализации отдельных рекомендаций по лечению и включают следующие положения:

А. При установлении диагноза РП клиническое обследование должно быть направлено на исключение других состояний, например воспалительных заболеваний (ГКА, ревматоидный артрит), лекарственных реакций, эндокринных болезней, инфекций, опухолей.

В. До назначения терапии (первичным или вторичным звеном здравоохранения) необходимо исследовать основные лабораторные показатели, что поможет исключить другие заболевания и сформировать отправную точку для последующего мониторинга. Обследование должно включать общий клинический анализ крови, определение ревматоидного фактора и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду, СРБ и/или СОЭ, содержания глюкозы, креатинина, трансаминаз, кальция, щелочной фосфатазы и анализ мочи (с помощью индикаторной полоски). К дополнительным исследованиям относят электрофорез белков сыворотки крови, определение содержания тиреотропного гормона, креатинкиназы и витамина D.

В зависимости от особенностей клинической картины исследуют антиядерные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, проводят тесты на туберкулез. Дополнительные исследования, такие как рентгенография органов грудной клетки, выполняют по усмотрению врача.



Алгоритм ведения больных РП, основанный на общих принципах и рекомендациях EULAR/ACR 2015 г. [3]. НР – неблагоприятные реакции

Выявляют сопутствующую патологию, включая гипертензию, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемию, язвенную болезнь, остеопороз (особенно недавние переломы), катаракту, глаукому или факторы ее риска, хронические или рецидивирующие инфекции, наличие сопутствующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и другими препаратами, присутствие факторов риска НР ГК. Так, женский пол ассоциируется с более высоким риском НР ГК [6, 7].

Факторы риска рецидива/потребности в длительной терапии в настоящее время не установлены. В качестве основных факторов рассматривают женский пол [7], высокие значения СОЭ (>40 мм/ч) [8] и периферический артрит [9].

С. Пациенты должны быть проконсультированы специалистом, особенно при атипичной манифестации (например, присутствии периферического артрита, системных симптомов, низких уровней воспалительных маркеров, возрасте младше 60 лет), наличии сведений о НР или высоком риске их развития, в случаях РП, резистентных к терапии ГК и/или рецидивирующих.

Д. Лечение РП должно быть направлено на достижение наилучшего результата и основано на согласии между пациентом и лечащим врачом.

Е. В каждом случае РП необходим индивидуальный план ведения пациента. При персонифицированном выборе первоначальной дозы ГК и схемы последующего снижения дозы ГК следует учитывать планы и предпочтения пациента.

Г. Пациенты должны иметь доступ к информации с акцентом на негативных аспектах РП и его лечения (в том числе сопутствующих заболеваний и предикторов заболеваний) и индивидуальному курсу физических упражнений.

Г. У каждого пациента с РП, получающего лечение в первичном или вторичном звене здравоохранения, необходим мониторинг следующих параметров: факторы риска и наличие НР ГК, сопутствующие заболевания, сопутствующие медикаменты, факторы риска и наличие рецидивов/потребности в длительной терапии. Следует повторять необходимый минимум клинических и лабораторных исследований регулярно — каждые 4–8 нед в первый год заболевания, каждые 8–12 нед в течение второго года, как при обострении, так и при снижении дозы преднизолона и после его отмены.

Н. Важно, чтобы пациенты имели возможность быстрого прямого доступа к медицинскому персоналу и своевременно сообщали об изменениях своего здоровья (о рецидиве, НР).

Рекомендации по ведению больных РП (EULAR/ACR) включили 10 пунктов, освещающих современные подходы к лечению этого заболевания.

Рекомендация 1. Пациентам с РП следует назначать ГК вместо НПВП, за исключением возможного кратковременного применения НПВП и/или анальгетиков у пациентов с болями, обусловленными другими причинами (например, сопутствующим остеоартрозом).

Рекомендация 2. Применяют индивидуально эффективную терапию ГК с минимальной продолжительностью.

Рекомендация 3. В начале лечения следует использовать минимальную эффективную дозу преднизолона (или

его эквивалентов) в пределах диапазона 12,5–25 мг/сут. В рамках данного диапазона наиболее высокую первоначальную дозу преднизолона можно рассматривать в случаях с высокой вероятностью рецидива и низким риском НР, тогда как у пациентов с соответствующей коморбидной патологией (сахарным диабетом, остеопорозом, глаукомой и т. д.) и другими факторами риска НР ГК предпочтительна более низкая доза. Рекомендуется использование первоначальной дозы преднизолона 7,5 мг/сут и менее, нельзя начинать лечение с дозы преднизолона более 30 мг/сут.

Рекомендация 4. Необходим индивидуальный график снижения дозы ГК, основанный на регулярном мониторинге воспалительной активности заболевания, лабораторных маркеров и НР. Предложены следующие принципы снижения дозы ГК: **А.** Первоначальное снижение: уменьшение дозы преднизолона (или его эквивалента) до 10 мг/сут в течение 4–8 нед. **В.** При лечении рецидива: увеличение дозы преднизолона до дозы, эффективной до наступления рецидива, с последующим постепенным (в течение 4–8 нед) ее снижением до дозы, при которой произошло обострение. **С.** При достижении ремиссии (первоначальной или после рецидива): снижение дозы преднизолона на 1 мг каждые 4 нед (возможно снижение на 1,25 мг с использованием альтернирующего режима, например через день 10/7,5 мг) до отмены при сохранении ремиссии.

Рекомендация 5. Внутримышечное введение метилпреднизолона рассматривается как альтернатива назначению ГК внутрь. Выбор способа введения оставлен на усмотрение врача.

Рекомендация 6. Для лечения РП рекомендовано однократное, а не разделенное на несколько приемов назначение суточной дозы ГК внутрь, за исключением особых ситуаций, таких как преобладание ночных болей при уменьшении дозы преднизолона ниже 5 мг/сут (вместе с тем персистенция симптомов требует пересмотра диагностической концепции).

Рекомендация 7. Раннее присоединение МТ к лечению ГК следует рассматривать прежде всего в случаях с высоким риском рецидива и/или потребности в длительном лечении, а также у пациентов с коморбидной патологией и/или сопутствующей терапией, где присутствует риск НР ГК. Назначение МТ также можно рассматривать в случаях рецидива РП с недостаточным ответом на ГК или при наличии НР ГК. В клинических испытаниях МТ применяли в дозе 7,5–10 мг в неделю [7, 10, 11].

Рекомендация 8. Не рекомендовано использование ингибиторов ФНО α для лечения РП.

Рекомендация 9. Для больных РП рекомендовано осуществление индивидуализированных программ, нацеленных на сохранение мышечной массы и функции, снижение риска падений.

Рекомендация 10. Противопоказано назначение больным РП китайских травяных препаратов (Yanghe, Biqi).

По мнению авторов, предложенные рекомендации для ГКА и РП не должны рассматриваться как окончательные стандарты, обязательные для исполнения. Они призваны стать основой для выбора персонифицированной стратегии ведения конкретного пациента, способствовать гармонизации стандартов и послужить отправной точкой для их последующего регулярного обновления.

Следует отметить, что низкая распространенность ГПА и РП, редкость высококачественных оригинальных исследований и малочисленность групп больных, включенных в исследования, ограничивают качество и силу доказательности представленных рекомендаций. Эти обстоятельства не позволили вынести на рассмотрение ряд перспективных лечебных стратегий, в частности, применение некоторых ГИБП [12], результаты проспективных испытаний которых в большинстве еще не опубликованы. В настоящее время не завершены рандомизированное исследование II фазы эффективности и безопасности тоцилизумаба при РП и сравнительное исследование секукинумаба, канакинумаба и ГК при РП. Опубликованные в 2016 г. результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования тоцилизумаба при ГКА продемонстрировали его эффективность для индукционной и поддерживающей терапии ГКА [13] и подтвердили полученные ранее выводы небольших клиниче-

ских исследований у больных с тяжелым течением ГКА [14, 15]. Расширение доказательной базы в дальнейшем может способствовать модификации настоящих рекомендаций. Не рассматривались медико-экономические особенности различных диагностических и терапевтических методов, что может иметь решающее значение при выборе стратегии ведения пациентов.

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
- Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2569-80. doi: 10.1002/art.39333
- Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct;74(10):1799-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492
- Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1594-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq039a
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:318-23. doi: 10.1136/ard.2008.088351
- Dasgupta B, Dolan AL, Panayi GS, Fernandes L. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol.* 1998;37:189-95. doi: 10.1093/rheumatology/37.2.189
- Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:493-500. doi: 10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00005
- Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, et al; on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:186-90. doi: 10.1093/rheumatology/kep303a
- Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1905-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249
- Ferraccioli G, Salaffi F, de Vita S, et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol.* 1996;23:624-8.
- Nazarinia AM, Moghimi J, Toussi J. Efficacy of methotrexate in patients with polymyalgia rheumatica. *Koimesh.* 2012;14:265-70.
- Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, et al. The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Dec 17;9(12):e115026. doi: 10.1371/journal.pone.0115026
- Villiger P, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1921-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
- Loricera J, Blanco R, Castaneda S, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3 Suppl 82):S79-89. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2984
- Oliveira F, Butendieck RR, Ginsburg WW, et al. Tocilizumab, an effective treatment for relapsing giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3 Suppl 82):S76-8.

Диагностика острой ревматической лихорадки

Белов Б.С.¹, Кузьмина Н.Н.¹, Медынцева Л.Г.¹, Бабаева А.Р.², Шостак Н.А.³,
Жилиев Е.В.⁴, Мясоедова С.Е.⁵, Раскина Т.А.⁶, Якупова С.П.⁷, Сороцкая В.Н.⁸, Оттева Э.Н.⁹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴Европейский медицинский центр, Москва, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ⁸Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России, Тула, Россия; ⁹КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия
¹¹⁵⁵²² Москва, Каширское шоссе, 34А; ²⁴⁰⁰¹³¹ Волгоград, площадь Павших Борцов, 1; ¹¹⁷⁹⁹⁷ Москва, ул. Островитянова, 1; ¹²⁹⁰⁹⁰ Москва, ул. Щепкина, 35; ¹⁵³⁰¹² Иваново, Шереметевский проспект, 8; ⁶⁵⁰⁰²⁹ Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ⁴²⁰⁰¹² Казань, ул. Бутлерова, 49; ³⁰⁰⁰²⁸ Тула, ул. Болдина, 128;

Для ссылки: Белов БС, Кузьмина НН, Медынцева ЛГ и др. Диагностика острой ревматической лихорадки. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):395–397.

DIAGNOSIS OF ACUTE RHEUMATIC FEVER

Belov B.S.¹, Kuzmina N.N.¹, Medyntseva L.G.¹, Babaeva A.R.², Shostak N.A.³,
Zhilyaev E.V.⁴, Myasoedova S.E.⁵, Raskina T.A.⁶, Yakupova S.P.⁷, Sorotskaya V.N.⁸, Otteva E.N.⁹

For reference: Belov BS, Kuzmina NN, Medyntseva LG, et al. Diagnosis of acute rheumatic fever. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):395–397 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-395-397>

В апреле 2015 г. в журнале *Circulation* были представлены предложения экспертов Американской кардиологической ассоциации (АКА; American Heart Association) по пересмотру критериев диагностики острой ревматической лихорадки (ОРЛ) [1]. В связи с чрезвычайной важностью унифицированного подхода к диагностике ревматических заболеваний в рамках научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 21.10.2015 г. был проведен круглый стол с участием ведущих экспертов-ревматологов России для детального анализа этой проблемы. На обсуждение были вынесены предложения АКА по модификации критериев Джонса. В дискуссии приняли участие эксперты из разных регионов России, изложившие свое отношение к необходимости пересмотра действующих критериев ОРЛ и собственные предложения по наиболее приемлемой модификации критериев Джонса. По результатам дискуссии был подготовлен итоговый документ, содержание которого представлено ниже.

Диагностика ОРЛ на протяжении многих лет базируется на критериях Киселя–Джонса, которые являются уникальным диагностическим инструментом, выдержавшим испытание временем. Приоритет в разработке критериев принадлежит крупнейшему отечественному педиатру А.А. Киселю (1939, 1940), который дал блестящее описание основных проявлений этого заболевания, назвав их абсолютным симптомом комплексом болезни. К ним относятся полиартрит, поражение сердца, хорея, ангулярная эритема, ревматические узелки. Несколько позднее (1944) критерии для распознавания ОРЛ были сформулированы и опубликованы американским исследователем T.D. Jones. В дальнейшем они были неоднократно (1956, 1965, 1984, 1992) модифицированы АКА. Результаты исследований последних лет побудили экспертов АКА к очередному пересмотру данных критериев (табл. 1). В качестве причин этого рассматривались по крайней мере три обстоятельства: эпидемиологическая ситуация с ОРЛ, клинический полиморфизм заболева-

ния, а также активное и повсеместное внедрение эхокардиографии (ЭхоКГ) в широкую клиническую практику.

Признавая несомненную заслугу разработчиков — экспертов АКА, следует подчеркнуть, что данный вариант пересмотренных критериев Джонса является несомненным «шагом вперед» в отношении совершенствования диагностики ОРЛ. В работе использованы принципы доказательной медицины. Многие положения следует считать ценными, затрагивающими принципиально важные аспекты, но отдельные утверждения, на наш взгляд, являются дискуссионными и нуждаются в обсуждении.

Для оптимизации первичной диагностики ОРЛ предлагается использовать принципы, предложенные в австралийских национальных рекомендациях, позволяющие оценить каждого представителя той или иной популяции с позиции риска развития ОРЛ. Он считается низким при регистрируемой заболеваемости ОРЛ <2 на 100 тыс. детского населения (в возрасте 5–14 лет) либо при регистрируемой частоте ХРБС в общей популяции <1 случая на 1000 населения. Дети, не относящиеся к популяции низкого риска, должны быть отнесены к группам умеренного или высокого риска. Подобный подход вполне понятен, учитывая стремление авторов к устранению гипердиагностики в популяциях с низкой частотой ОРЛ и гиподиагностики в популяциях высокого риска. Однако в странах, где имеются существенные региональные различия по частоте ОРЛ и ХРБС, например в Российской Федерации, применение вышеуказанного принципа представляется практически неосуществимым.

В модифицированном варианте критериев авторы предлагают различный подход к оценке суставного синдрома. Для пациентов из популяций высокого/умеренного риска не только полиартрит, но и моноартрит или полиартралгии могут рассматриваться как большой критерий ОРЛ. Кроме того, для популяции высокого/умеренного риска предлагается трактовать моноартралгии как малый критерий ОРЛ. Однако подобный подход не может расцениваться

680009 Хабаровск, ул.
Краснодарская, 9

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴European Medical Center, Moscow, Russia; ⁵Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ⁶Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ⁷Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ⁸Medical Institute, Tula State University, Ministry of Education and Science of Russia, Tula, Russia; ⁹Institute for Postgraduate Training of Healthcare Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552;
²1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131;
³1, Ostrovityanov St., Moscow 117997;
⁴35, Shchepkin St., Moscow 129090;
⁵8, Sheremetevsky Prospekt, Ivanovo 153012; ⁶22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029;
⁷49, Butlerov St., Kazan 420012; ⁸128, Boldin St., Tula 300028;
⁹9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009

Контакты: Борис
Сергеевич Белов,
belovbor@yandex.ru

Contact:
Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 21.03.16

Таблица 1 Пересмотренные критерии Джонса для диагностики ОРЛ [1]

А. Доказательства предшествующей БГСА-инфекции глотки для всех групп больных	
Популяции низкого риска	В. Большие критерии
	Популяции умеренного или высокого риска
	Кардит клинический и/или субклинический
	Артрит
Полиартрит	Моноартрит или полиартрит
	Полиартралгии
	Хорея
	Кольцевидная эритема
Популяции низкого риска	Ревматические узелки
	С. Малые критерии
	Популяции умеренного или высокого риска
	Моноартралгии
Лихорадка ($\geq 38,5$ °C)	Лихорадка (≥ 38 °C)
СОЭ ≥ 60 мм/ч и/или СРБ $\geq 3,0$ мг/дл	СОЭ ≥ 30 мм/ч и/или СРБ $\geq 3,0$ мг/дл
Удлинение интервала P–R на ЭКГ с учетом возрастных изменений (если кардит не является большим критерием)	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия
Первичная ОРЛ	2 больших критерия, или 1 большой плюс
Повторная ОРЛ (при наличии в анамнезе верифицированной ОРЛ или имеющейся ХРБС)	2 малых критерия, или 3 малых критерия

Примечание. БГСА – бета-гемолитический стрептококк группы А, СРБ – С-реактивный белок, ЭКГ – электрокардиография, ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца.

как абсолютно корректный, поскольку включение стойкого моноартрита в основные критерии ОРЛ даже для определенного контингента (высокого и умеренного риска) неизбежно повлечет не только гипердиагностику ОРЛ, но и гиподиагностику инфекционного артрита. В последнем случае задержка с диагнозом и назначением адекватной терапии чревата развитием септического процесса с возможным летальным исходом (!). Что касается полиартралгий, фигурирующих в качестве большого критерия ОРЛ в популяции высокого и умеренного риска, то при таком подходе также очень высока вероятность гипердиагностики ОРЛ, поскольку у детей и подростков нередко имеют место боли в суставах невоспалительного генеза в сочетании с гипермобильным синдромом и пролапсом митрального клапана.

Общепризнано, что кардит является ведущим синдромом ОРЛ, который определяет тяжесть течения и исход заболевания. Основоположающим компонентом кардита считается вальвулит (преимущественно – митрального, реже – аортального клапана), клинически проявляющийся органическим сердечным шумом. Поражение сердца по типу изолированного миокардита при отсутствии вальвулита рассматривается как не характерное для ОРЛ. В связи с этим особого внимания заслуживают появившиеся в литературе последних лет описания случаев так называемого неревматического постстрептококкового миокардита. Последний, по мнению абсолютного большинства авторов, не является каким-либо субтипом ОРЛ, а, напротив, представляет собой отдельную нозологическую форму, подобно неревматическим миокардитам иной этиологии (в частности, вирусной), в основе которых лежит непосредственное повреждение миокардиальных структур.

Особое внимание в последние годы уделяется диагностике так называемого субклинического кардита, при котором аускультативные

симптомы клапанной дисфункции либо отсутствуют, либо не распознаются врачом, а доказательством поражения эндокарда служат признаки митрального или аортального вальвулита, выявляемые при доплеровской ЭхоКГ. В связи с этим вполне обоснованно утверждение о необходимости проведения доплеровской ЭхоКГ во всех случаях предполагаемой или подтвержденной ОРЛ. Более того, целесообразно выполнять серийные доплеровские эхокардиографические исследования у любого больного с диагностированной или предполагаемой ОРЛ даже при отсутствии подтвержденного кардита. Однако при подобном подходе, особенно в случаях субклинического кардита как единственного большого критерия, безусловно, важны качественное выполнение ЭхоКГ и точная интерпретация полученных данных опытным специалистом. В противном случае частота диагностических ошибок может существенно возрасти, тем более что проведение четкого разграничения ОРЛ и ХРБС на основании только эхокардиографических критериев возможно далеко не всегда.

Другие большие критерии ОРЛ – хорея Сиденгама, кольцевидная эритема и ревматические узелки – пересмотру не подвергались. Следует отметить, что в рекомендациях представлены очень скудные данные по постстрептококковому реактивному артриту и отсутствует упоминание о специфическом синдроме, обозначаемом аббревиатурой PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with group A Streptococcal infection – педиатрическое аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство, ассоциированное с инфекцией, вызванной стрептококком группы А).

Из малых критериев ОРЛ основной упор сделан на лихорадку, которая, согласно критериям 1992 г., должна превышать 39 °C (при

Таблица 2 Классификация и номенклатура ревматической лихорадки (Ассоциация ревматологов России) [2]

Клинические варианты	Клинические проявления		Исход	Стадия НК	
	основные	дополнительные		КСВ*	NYHA**
ОРЛ	Кардит	Лихорадка	Выздоровление	0	0
Повторная ревматическая лихорадка	Артрит Хорея Кольцевидная эритема Ревматические узелки	Артралгии Абдоминальный синдром Серозиты	Хроническая ревматическая болезнь сердца: – без порока сердца*** – порок сердца****	I IIA IIB III	I II III IV

Примечания. * КСВ – по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко; ** – функциональный класс по NYHA; *** – возможно наличие поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок без регургитации, которое уточняется с помощью ЭхоКГ; **** – при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо, по возможности, исключить другие причины его формирования (инфекционный эндокардит, первичный антифосфолипидный синдром, кальциноз клапанов дегенеративного генеза и др.).

оральной термометрии). Вместе с тем отмечено, что при использовании в качестве порогового значения $\geq 38^\circ\text{C}$ чувствительность данного признака повышается до 75%, а при пороговом значении $>37,5^\circ\text{C}$ – до 90%. Важно учитывать и влияние антипиретиков, а также нестероидных противовоспалительных препаратов на выраженность лихорадки. Общепринятым остается мнение, что в популяциях низкого риска ОРЛ, как правило, характеризуется повышением оральной температуры $\geq 38,5^\circ\text{C}$. В большинстве случаев увеличение СОЭ ≥ 60 мм/ч считается типичным для ОРЛ. Однако некоторые эксперты рассматривают увеличение СОЭ ≥ 30 мм/ч в качестве малого критерия для популяций высокого и умеренного риска. По другим малым критериям ОРЛ (повышение уровня СРБ, удлинение интервала P–R) существенных различий между популяциями высокого и низкого риска не обнаружено.

Наряду с этим отмечается, что абдоминалгии, тахикардия, слабость, анемия, лейкоцитоз, носовые кровотечения, прекардиальная боль, наблюдаемые у пациентов с ОРЛ, не являются специфичными и не всегда полезны в диагностическом плане. Это в равной степени может быть отнесено и к лабораторным маркерам воспаления.

По-прежнему обязательным условием постановки диагноза ОРЛ является подтвержденная связь клинической картины заболевания с перенесенной инфекцией глотки, вызванной БГСА, верифицированной микробиологическими и/или иммунологическими методами.

Заслуживает одобрения тот факт, что в обсуждаемых рекомендациях приведены конкретные критерии для верификации диагноза повторной ОРЛ. В подобных случаях при достоверном наличии в анамнезе ОРЛ или диагностированной ХРБС, а также документированной БГСА-инфекции для диагноза может быть достаточно двух больших, или одного большого и двух малых, или трех малых критериев. В то же время наличие только малых критериев требует проведения тщательной дифференциальной диагностики до того, как будет диагностирована повторная атака ОРЛ.

На заседании круглого стола при обсуждении данных критериев положительная оценка была дана экспертами и предложению, касающемуся диагноза «возможная ОРЛ». Существует настоятельная практическая потребность выделить группу пациентов, которые не соответствуют на момент обследования критериям ОРЛ, но у которых весьма вероятно развитие ХРБС в последующем. Для профилак-

тики клапанных поражений у данной категории больных целесообразно рассматривать 12-месячную вторичную профилактику с последующим повторным обследованием, включая тщательный сбор анамнеза, физикальное исследование и повторную ЭхоКГ. В то же время остается не совсем понятным, как учитывать таких пациентов, дабы избежать гипердиагностики и получения некорректных статистических данных по первичной заболеваемости ОРЛ.

Таким образом, целый ряд положений, приведенных в новых рекомендациях, заслуживают одобрения. Прежде всего это касается необходимости учета риска развития ОРЛ у каждого пациента, принимая во внимание эпидемиологическую ситуацию в регионе его проживания. Не менее важным моментом является потребность в верификации вальвулита как проявления субклинического кардита с помощью доплеровской ЭхоКГ, а также более внимательное отношение к анализу суставного синдрома при ОРЛ. В то же время определенные положения остаются дискуссионными. Не всегда возможно четкое разделение регионов на популяции высокого и низкого риска по заболеваемости ОРЛ. Возникают сомнения в отношении адекватности включения моноартрита и/или полиартралгий в основные критерии ОРЛ даже в популяции высокого риска. Существующие эхокардиографические критерии не всегда позволяя четко разграничить субклинический кардит и ХРБС. В целом, пересмотренные критерии Джонса имеют значение для регионов с высокой частотой ОРЛ. Однако их применение на территории России проблематично вследствие больших межрегиональных различий по частоте ОРЛ. **Внесение изменений в существующую российскую классификацию и номенклатуру ОРЛ (табл. 2) представляется преждевременным.**

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806–18. doi: 10.1161/CIR.000000000000205
- Насонова ВА, Кузьмина НН, Белов БС. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):48–52 [Nasonova VA, Kuz'mina NN, Belov BS. Classification and nomenclature of rheumatic fever. *Rheumatology Science and Practice = Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2004;42(2):48–52 (In Russ.)].

Факторы риска развития венозных тромбозомболических осложнений у больных ревматоидным артритом

Сатыбалдыева М.А.¹, Решетняк Т.М.¹, Середавкина Н.В.¹,
Глухова С.И.¹, Каратеев Д.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

Контакты: Мария Азаматовна Сатыбалдыева; satybaldyeva_ma@rambler.ru

Contact: Maria Satybaldyeva; satybaldyeva_ma@rambler.ru

Поступила 11.04.16

Цель — определить встречаемость и факторы риска (ФР) венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 362 пациента (302 женщины и 60 мужчин) с достоверным диагнозом РА, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской анти-ревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Средний возраст составил $53,7 \pm 13,3$ года, длительность заболевания — $12,4 \pm 10,9$ года. Все больные находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2015 г. Каждому из них выполнялось стандартное клиническое исследование периферических суставов. Активность РА определяли по DAS28. Проводилось анкетирование, включавшее вопросы по традиционным ФР ВТЭО и ФР, которые могут быть обусловлены РА и его терапией.

Результаты и обсуждение. ВТЭО на момент госпитализации или в анамнезе были выявлены у 34 (9,9%) пациентов. У 32 из них тромбозы локализовались в венозном русле нижних конечностей, у 18 из 32 — в дистальных отделах и у 14 — в проксимальных отделах. У одного пациента был зарегистрирован тромбоз вен верхних конечностей и у одного — тромбоз центральной вены сетчатки. В одном случае тромбоз глубоких вен нижних конечностей осложнился развитием тромбозомболии легочной артерии. Многомерный анализ показал, что ФР развития ВТЭО у больных РА являются: постельный режим, сердечная недостаточность, варикозная болезнь, пероральный прием глюкокортикоидов (ГК) и внутрисуставное введение ГК (>5 инъекций); их весовые коэффициенты составляют 1,0; 0,92; 3,13; 0,02 и 0,52 соответственно. Согласно полученной модели ($p < 0,0001$) риск ВТЭО можно прогнозировать по следующей формуле:

$$Z = 1,0 \times \text{постельный режим (да — 1 / нет — 0)} + 0,92 \times \text{сердечная недостаточность (да — 1 / нет — 0)} + 3,13 \times \text{варикозная болезнь (да — 1 / нет — 0)} + 0,02 \times \text{пероральный прием ГК (да — 1 / нет — 0)} + 0,52 \times \text{внутрисуставное введение ГК (>5 инъекций; да — 1 / нет — 0)}.$$

Заключение. Оценка риска ВТЭО необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения и предотвращения развития тромботических осложнений при РА. Значение классификационной функции $Z = 1,65$ определяет группы пациентов с высоким и низким риском ВТЭО. Соответственно значение $Z > 1,65$ определяет высокий риск тромбоза, при этом чувствительность составляет 64%, специфичность — 82%, положительная прогностическая точность — 80%.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; венозный тромбоз; венозные тромбозомболические осложнения; факторы риска.

Для ссылки: Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска развития венозных тромбозомболических осложнений у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):398–403.

RISK FACTORS FOR VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Satybaldyeva M.A.¹, Reshetnyak T.M.¹, Seredavkina N.V.¹, Glukhova S.I.¹, Karateev D.E.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to determine the incidence and risk factors of venous thromboembolic events (VTEE) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 362 patients (302 women and 60 men) with RA fulfilling the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. The patients' mean age was 53.7 ± 13.3 years; the disease duration was 12.4 ± 10.9 years. All the patients were treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the period 2014 to 2015. Each patient underwent standard clinical examination of peripheral joints. RA activity was assessed with DAS28. There was a questionnaire survey that included traditional risk factors for VTEE and risk factors that might be due to RA and its therapy.

Results and discussion. 34 (9.9%) patients were found to have VTEE during their hospitalization or in their history. In 32 of them thromboses were located in the veins of the lower extremities, namely 18 and 14 patients had thromboses in the distal and proximal segments, respectively. One patient was recorded to have upper extremity vein thrombosis and another had central retinal vein thrombosis. Lower extremity deep vein thrombosis was complicated by pulmonary thromboembolism in one case. Multivariate analysis has shown that the risk factors of VTEE in RA patients are bed care, heart failure, varicose vein disease, and oral administration of glucocorticoids (GC) and intraarticular GC administration (>5 injections); the weighted coefficients of the risk factors are 1.0, 0.92, 3.13, 0.02, and 0.52, respectively. According to the model obtained ($p < 0.0001$), the risk of VTEE can be predicted using the following formula:

$$Z = 1.0 \times \text{bed care (yes, 1 / no, 0)} + 0.92 \times \text{heart failure (yes, 1 / no, 0)} + 3.13 \times \text{varicose vein disease (yes, 1 / no, 0)} + 0.02 \times \text{oral GC use (yes, 1 / no, 0)} + 0.52 \times \text{intraarticular GC administration (>5 injections; yes, 1 / none, 0)}.$$

Conclusion. The risk of VTEE should be assessed to timely prescribe adequate prophylactic treatment and to prevent thrombotic events in RA. The classification function value $Z = 1.65$ identifies groups of patients at high and low risk for VTEE. Accordingly, the value $Z > 1.65$ determines the high risk of thrombosis; in this case it has a sensitivity of 64%, a specificity of 82%, and a positive prognostic accuracy of 80%.

Key words: rheumatoid arthritis; venous thrombosis; venous thromboembolic events; risk factors.

For reference: Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):398-403 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-398-403>

К венозным тромбозамболическим осложнениям (ВТЭО) относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), подкожных вен (тромбофлебит) и тромбозамболию легочных артерий (ТЭЛА). Тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей, прежде всего глубоких вен, является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного действия ряда причин. В общей популяции ежегодно фиксируют 50–70 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз (до 200 случаев на 100 тыс. в год). Непосредственная угроза жизни больного связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с ТЭЛА. В течение месяца после выявления ТГВ от ТЭЛА умирает около 6% пациентов [1, 2]. Причинами ВТЭО, согласно классической триаде Вирхова, являются стаз крови, изменения эндотелия сосудов, нарушение тока крови, связанное с изменениями составляющих ее компонентов [3]. ВТЭО являются результатом взаимодействия множества факторов, как приобретенных, так и наследственных [4]. Приобретенными факторами риска (ФР) ВТЭО являются возраст старше 40 лет, ожирение, варикозное расширение вен, оперативное вмешательство, травма, онкологические и инфекционные заболевания, постельный режим, длительное положение сидя, беременность, послеродовой период и др. [2]. Хронические воспалительные заболевания, как правило, не рассматриваются в качестве традиционных ФР тромбоза, однако было показано, что они увеличивают частоту развития ВТЭО [5, 6]. При воспалительных ревматических заболеваниях выявляются эндотелиальная дисфункция, изменение кровотока, экспрессия и активация факторов коагуляции, нарушение процессов фибринолиза и активация тромбоцитов, которые служат патофизиологической основой для развития тромбоза [7]. Наиболее распространенным из этих заболеваний является ревматоидный артрит (РА), характеризующийся системным воспалительным поражением суставов и внутренних органов [8, 9]. Увеличение частоты ВТЭО при РА [10–18] обуславливает необходимость оценки ФР тромбоза у данной категории больных.

Цель исследования — определить встречаемость и ФР ВТЭО у больных РА.

Материал и методы

В исследование включено 362 пациента (302 женщины и 60 мужчин) с достоверным диагнозом РА, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Средний возраст составил $53,7 \pm 13,3$ года, длительность заболевания — $12,4 \pm 10,9$ года. Все больные находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2015 г. Каждому из них выполнялось стандартное клиническое исследование периферических суставов. При осмотре определяли число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28. По визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) пациентами проводилась общая оценка состояния здоровья (ООСЗ).

Величины ЧБС, ЧПС, ООСЗ использовали в дальнейшем для расчета DAS28 по формуле:

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot (\sqrt{\text{ЧБС28}}) + 0,28 \cdot (\sqrt{\text{ЧПС28}}) + 0,70 \cdot \ln(\text{ООСЗ}) + 0,014 \cdot (\text{ООСЗ}).$$

Для определения степени активности РА использовали следующие пороговые значения: $\text{DAS28} > 5,1$ — высокая; $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$ — умеренная; $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$ — низкая; $\text{DAS28} < 2,6$ — ремиссия.

Проводилось анкетирование, включавшее вопросы по традиционным ФР ВТЭО и ФР, которые могут быть обусловлены РА и его терапией.

В качестве потенциальных ФР ВТЭО рассматривались возраст >40 , >60 , >75 лет; индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле: масса тела (кг)/рост² (м²); активность заболевания по DAS28; длительность заболевания; травмы; оперативные вмешательства, в том числе эндопротезирование суставов; ожоги; постельный режим (ограничение физической активности в течение свыше 3 сут), в том числе связанный с высокой активностью основного заболевания; беременность и роды; прием противозачаточных препаратов; сопутствующая патология — варикозная болезнь (ВБ), сахарный диабет (СД), онкологические заболевания, сердечная недостаточность (СН), хронические заболевания легких (ХЗЛ); прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК): перорально, внутрисуставно (<5 и >5 введений), внутривенно.

По медицинской документации определяли активность РА на момент возникновения ВТЭО.

Больным с подозрением на острый венозный тромбоз или с тромбозом в анамнезе проводили ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей.

Статистический анализ выполнен с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Для поиска ФР использовались методы многомерной статистики: корреляционный и дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ проводился пошаговым методом с постепенным «отсеиванием» факторов, имеющих незначительное влияние или низкую статистическую значимость. Качество классификационной функции оценивалось точностью метода, ROC-анализом чувствительности и специфичности.

Результаты

ВТЭО на момент госпитализации или в анамнезе были выявлены у 34 (9,9%) из 362 пациентов. Больные с тромбозами составили 1-ю группу, без тромбозов — 2-ю группу (см. таблицу). Не было выявлено статистически значимых различий между группами по полу, возрасту и длительности заболевания. Большинство больных в обеих группах были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). ИМТ в обеих группах был сопоставим: в первой он составил в среднем $28,7 \pm 6,7$ кг/м², а во второй — $26,3 \pm 5,9$ кг/м². Травмы в анамнезе отмечались у 8 (24%) пациентов 1-й и у 63

Клинико-лабораторная характеристика больных

Показатель	Группа 1 (с ВТЭО; n=34)	Группа 2 (без ВТЭО; n=328)	p
Возраст, годы	56±9,6	52±18,5	н/д
Пол: женщины/мужчины, n (%)	30 (88)/4 (12)	272 (83)/56 (17)	н/д
ИМТ, кг/м ²	28,7±6,7	26,3±5,9	н/д
DAS28	4,1±1,2	4,3±1,3	н/д
РФ+, n (%)	24/33 (73)	183/244 (75)	н/д
АЦЦП+, n (%)	20/33 (61)	160/244 (65)	н/д
Длительность РА, годы	11,6±10,9	12,1±10,8	н/д
Травмы, n (%)	8 (24)	63 (19)	н/д
Операции, n (%)	21 (62)	221 (67)	н/д
Ожоги, n (%)	1 (3)	13 (4)	н/д
Постельный режим, n (%)	17 (50)	84 (26)	0,003
Беременность, n (%)	27/30 (90)	221/272 (82)	н/д
Роды, n (%)	26/30 (87)	210/272 (77)	н/д
Прием противозачаточных препаратов, n (%)	5/30 (17)	30/272 (11)	н/д
Варикозная болезнь, n (%)	12 (35)	17 (5)	0,0001
Онкологические заболевания, n (%)	1 (3)	4 (1)	н/д
Сердечная недостаточность, n (%)	8 (24)	31 (9)	0,007
Хронические заболевания легких, n (%)	5 (15)	44 (13)	н/д
Прием НПВП, n (%)	27/34 (79)	271/328 (82)	н/д
Прием ГК внутрь, n (%)	17/33 (51)	127/276 (46)	н/д
Внутрисуставные инъекции ГК, n (%):			
<5	12 (35)	123 (37)	н/д
>5	16 (47)	119 (36)	н/д

Примечание. н/д – различия не достоверны.

(19%) – 2-й группы ($p=0,48$). Частота оперативных вмешательств и ожогов также существенно не различалась и составляла в 1-й группе 62 и 3%, во 2-й – 67 и 4% соответственно. Беременность, роды, прием противозачаточных препаратов не ассоциировались с риском развития ВТЭО. Онкологическая патология и хронические заболевания легких выявлены с одинаковой частотой в обеих группах. Постельный режим отмечался достоверно чаще в 1-й группе – 50%, по сравнению со 2-й – 26% ($p=0,003$). У 8 из 17 пациентов 1-й группы постельный режим был связан с активностью РА, у 7 – с оперативным вмешательством (четверым из них выполнялось эндопротезирование крупных суставов), у одного – с присоединением инфекции легких и у одного – с травмой. Число пациентов с ВБ в 1-й группе было больше – 12 из 34 (35%), чем во 2-й – 17 из 328 (5%; $p=0,0001$). СН определялась у 8 (24%) больных 1-й и у 31 (9%) – 2-й группы ($p=0,007$). Терапия НПВП проводилась 27 (79%) пациентам 1-й и 271 (82%) – 2-й группы ($p=0,67$). ГК перорально принимали 17 (51%) больных 1-й и 127 (46%) – 2-й группы ($p=0,58$); при этом внутрисуставное введение ГК <5 инъекций получили 12 (35%) больных 1-й и 123 (37%) – 2-й группы ($p=0,82$); >5 инъекций – 16 (47%) и 119 (36%) пациентов соответственно ($p=0,21$).

Анализ таблицы сопряженности по критерию χ^2 выявил статистически значимое различие по ВТЭО в двух группах – больных с активностью 3-й степени (1-я группа; $n=117$) и больных с активностью 0, 1, 2-й степени (2-я группа; $n=245$). В 1-й группе было 23/117 (19,6%) больных с ВТЭО, во 2-й – 11/245 (4,50%; $p<0,0001$); это позволило заключить, что развитие ВТЭО

ассоциировалось с высокой активностью РА, отношение шансов (ОШ)=5,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,59–11,94.

У 32 из 34 больных тромбозы локализовались в венозном русле нижних конечностей, в том числе у 18 из 32 – в дистальных и у 14 – в проксимальных отделах. У одного пациента был зарегистрирован тромбоз вен верхних конечностей и у одного – тромбоз центральной вены сетчатки. У одного больного ТГВ нижних конечностей осложнился развитием ТЭЛА.

Многомерный анализ показал, что риск развития ВТЭО у больных РА может повышаться под влиянием следующих факторов: постельного режима, СН, ВБ, перорального приема ГК и внутрисуставного (>5 инъекций) введения ГК; их весовые коэффициенты составляют 1,0; 0,92; 3,13; 0,02 и 0,52 соответственно. Необходимо отметить, что многомерная регрессия была выполнена на меньшей выборке пациентов ($n=293$). Согласно полученной модели ($p<0,0001$), риск ВТЭО можно прогнозировать по следующей формуле:

$$Z = 1,0 \times \text{постельный режим (да} - 1 / \text{нет} - 0) + \\ 0,92 \times \text{сердечная недостаточность (да} - 1 / \text{нет} - 0) + \\ 3,13 \times \text{варикозная болезнь (да} - 1 / \text{нет} - 0) + \\ 0,02 \times \text{пероральный прием ГК (да} - 1 / \text{нет} - 0) + \\ 0,52 \times \text{внутрисуставное введение ГК} \\ (>5 \text{ инъекций; да} - 1 / \text{нет} - 0).$$

Значение классификационной функции $Z=1,65$ определяет группы пациентов с высоким и низким риском ВТЭО. Соответственно значение $Z>1,65$ определяет высокий риск тромбоза, при этом чувствительность составляет 64%, специфичность – 82%, положительная прогностическая точность – 80% (см. рисунок).

Обсуждение

РА является заболеванием с доказанным повышенным риском ВТЭО. За последнее время был проведен ряд исследований, в которых продемонстрировано увеличение частоты тромбозов у пациентов с РА по сравнению с контрольными группами. В большом исследовании в США ТГВ был диагностирован у 79 000 из 4 818 000 (1,64%) пациентов с РА, которым не проводилось эндопротезирование суставов, по сравнению с 7 681 000 из 891 055 000 пациентов (0,86%), не страдавших РА и не имевших хирургических вмешательств на суставах. Относительный риск (ОР) развития ВТЭО (ТЭЛА и/или ТГВ) в этой группе больных РА составил 1,99 [10]. В исследованиях в Англии [11], Швеции [12] и Дании [13] у госпитализированных больных наличие РА являлось ФР ВТЭО. По данным некоторых авторов [14, 15], частота поражения периферических вен и артерий у больных РА при 30-летнем наблюдении составила 7,2 и 19,6% соответственно. В исследовании была установлена связь развития тяжелых внесуставных проявлений РА (серозиты, васкулиты, гломерулонефрит, нейропатия, склерит) с вовлечением периферических сосудов [для венозной тромбоэмболии отношение шансов (ОШ) составило 3,7; при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,3–10,3; для артериальных тромбозов — ОШ=2,3 (95% ДИ 1,2–4,3)]. Примечательны результаты наблюдений [16] за здоровьем 2 374 000 жителей Тайваня в период с 1998 по 2008 г., полученные из Национальной базы данных медицинского страхования, где наличие РА выявлено не менее чем у 30 тыс. человек. Авторы сопоставили результаты обследования этих пациентов и 117 тыс. здоровых людей того же возраста и пола. При РА вероятность развития ТГВ была повышена в 3 раза, а риск ТЭЛА — в 2 раза в сравнении с группой без РА. Еще одно крупное исследование [17] было проведено в США с использованием базы данных медицинского страхования 2001–2008 гг., включавшей 28 млн человек. Риск ВТЭО в группе с РА был в 2 раза выше, чем в группе без РА [17]. Р. Ungprasert и соавт. [18] в системном обзоре проанализировали 8 исследований, включавших 606 427 пациентов. Анализ этих работ показал статистически достоверную связь между РА и ВТЭО, риск развития ВТЭО у больных РА был в 1,94 раза выше, чем в контроле (без РА).

Увеличение риска ВТЭО у пациентов с РА обусловлено рядом взаимосвязанных причин, включая накопление стандартных ФР ВТЭО, хроническое воспаление и негативное влияние терапии, используемой для лечения РА.

В нашем исследовании мы оценивали влияние стандартных ФР, длительности и активности болезни, а также терапии НПВП и ГК на развитие ВТЭО при РА.

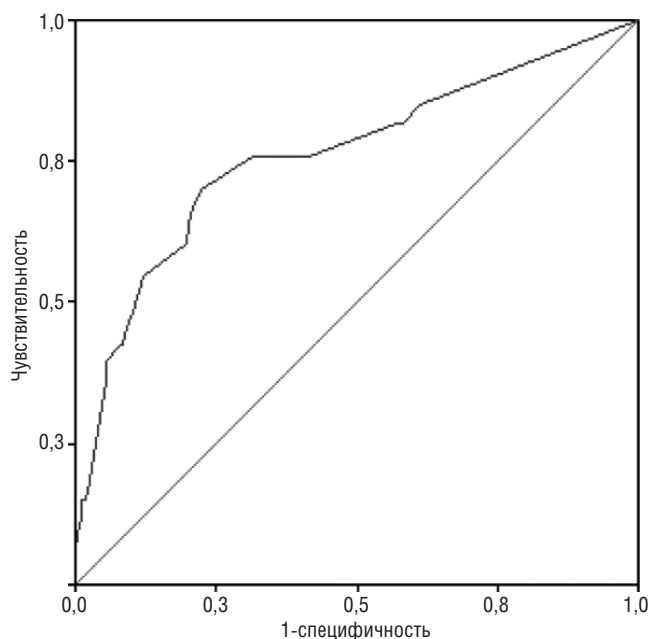
Основными ФР тромбоза у наших пациентов явились ВБ, постельный режим, СН, внутрисуставное введение ГК (>5 инъекций) и пероральный прием ГК.

ВБ нижних конечностей была наиболее значимым стандартным ФР тромбоза у пациентов с РА. Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, ВБ в разных странах страдают 35–60% трудоспособного населения [19], она является одним из основных и наиболее распространенных факторов развития ВТЭО. В литературе мы не нашли данных об увеличении риска развития ВБ у пациентов с РА.

Вторым по значимости стандартным ФР ВТЭО был постельный режим >3 сут. Постельный режим у больных РА может быть связан с высокой активностью заболевания, с выраженными деформациями суставов, а также с послеоперационным периодом при эндопротезировании суставов. Во многих европейских странах профилактика низкомолекулярными гепаринами при тотальном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов инициируется в предоперационном периоде [20]. Это обусловлено тем, что хирургическое вмешательство является существенным ФР тромбообразования [21, 22]. Кроме того, как уже было сказано, постельный режим может быть следствием воспалительного процесса при РА, также способствующего развитию гиперкоагуляционного состояния [23].

Еще одним значимым стандартным ФР тромбоза для больных, страдающих РА, была СН. Согласно данным литературы, у пациентов с РА риск развития СН возрастает примерно в 2 раза [24]. В работах зарубежных авторов продемонстрировано, что риск развития СН присутствует еще до возникновения заболевания, повышен после дебюта РА и усугубляется наличием внесуставных проявлений РА, позитивности по РФ, повышению СОЭ, а также применением ГК [25]. Выявлена взаимосвязь диастолической дисфункции миокарда с длительностью и тяжестью РА [26, 27].

Применение ГК, по нашим данным, также оказывало влияние на развитие тромбоза. ГК вызывают нарушения фибринолитической системы и коагуляции: повышение синтеза/секреции ингибитора активатора плазминогена 1, уровня комплекса тромбин–антитромбин и плазменных факторов VII, VIII и фибриногена [28, 29]. Известно, что применение ГК достоверно увеличивает риск ВТЭО [30]. С другой стороны, ГК подавляют воспалительный процесс, а следовательно, напротив, препятствуют развитию ВТЭО. При РА в большинстве случаев ГК применяются в низких дозах. В нашем исследовании



ROC-анализ: анализ чувствительности и специфичности функции прогноза ВТЭО

довании отмечалось влияние внутрисуставного введения ГК (>5 инъекций) и очень незначительное влияние перорального приема препаратов.

Данные о влиянии НПВП на развитие венозных тромбозов противоречивы. В исследованиях A.W. Tsai и соавт. [31] и K. Lacut и соавт. [32] не было выявлено взаимосвязи между приемом НПВП и развитием ВТЭО, что совпадает с нашими результатами. В исследовании S. Biere-Rafi и соавт. [33] (Германия) прием НПВП достоверно ассоциировался с ВТЭО (ОШ=2,39; 95% ДИ 2,06–2,77). Авторы отмечают, что частота тромбоза была выше в первые 30 дней лечения НПВП (ОШ=4,77; 95% ДИ 3,92–5,81) в сравнении с более длительным, но менее 1 года (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,47–2,28) или долгосрочным — свыше 1 года (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,48–3,09) их применением. В работе M. Schmidt и соавт. [34], проведенной на севере Дании, показано, что риск ВТЭО на фоне приема неселективных НПВП возрастает в 2,51 раза в сравнении с контрольной группой, а на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ2 — в 2,19 раза.

Не было выявлено статистически значимых различий между группами по длительности заболевания,

а развитие ВТЭО ассоциировалось с высокой активностью РА.

Результаты настоящего исследования указывают на необходимость оценки вероятности тромбоза у больных РА с учетом стандартных ФР, а также влияния самого заболевания и проводимой терапии. Оценка риска ВТЭО необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения, позволяющего предотвращать развитие тромботических осложнений при РА.

Прозрачность исследования

Оригинальное исследование выполнено в рамках 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

- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001;86:452–63. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545
- Савельев ВС, Чазов ЕИ, Гусев ИЕ и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2010;4(2):1–37 [Savel'ev VS, Chazov EI, Gusev IE, et al. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. *Flebologiya.* 2010;4(2):1–37 (In Russ.)].
- Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(3):171–83. Epub 2012 Jul 25.
- Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis — current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol.* 2010 Jun;149(6):824–33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x. Epub 2010 Apr 29.
- Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie.* 2010;30(5–6):8–9.
- Dahlback B. Coagulation and inflammation—close allies in health and disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34:1–3. doi: 10.1007/s00281-011-0298-0. Epub 2011 Nov 5.
- Hoppe B, Dörner T. Coagulation and the fibrin network in rheumatic disease: a role beyond haemostasis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Dec;8(12):738–46. doi: 10.1038/nrrheum.2012.184. Epub 2012 Nov 13.
- Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:1277–89. doi: 10.1056/NEJM199005033221805
- 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].
- Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):134–8. doi: 10.1160/TH08-08-0551
- Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases record-linkage study. *BMC Med.* 2011;9:1–8. doi: 10.1186/1741-7015-9-1
- Zoller B, Li X, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet.* 2012;379:244–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61306-8. Epub 2011 Nov 25.
- Johannesdottir SA, Schmidt M, Horvath-Puho E, et al. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism a population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:815–21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04666.x
- Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extra-articular disease manifestations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):642–8. doi: 10.1002/art.21628
- Алекберова ЗС, Герасимова ЕВ, Голоева РГ, Насонов ЕЛ. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):65–71 [Alekbierova ZS, Gerasimova EV, Goloeva RG, Nasonov EL. Thrombosis and rheumatic disease: frequency of occurrence and development mechanisms (review and own data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(1):65–71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-507
- Wei-Sheng Chung, Chiao-Ling Peng, Cheng-Li Lin, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1774–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380. Epub 2013 Aug 7.
- Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Oct;65(10):1600–7. doi: 10.1002/acr.22039
- Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2014 Mar;33(3):297–304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7. Epub 2014 Jan 15.

19. Яблоков ЕГ, Кириенко АИ, Богачев ВЮ. Хроническая венозная недостаточность. Москва; 1999. 126 с. [Yablokov EG, Kirienko AI, Bogachev VYu. *Khronicheskaya venoznaya nedostatochnost'* [Chronic venous insufficiency]. Moscow; 1999. 126 p.].
20. Hull RD, Raskob GE. Venous thromboembolic disease. *Curr Opin Cardiol*. 1991;6:750-6. doi: 10.1097/00001573-199110000-00014
21. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med*. 2002;162:1451-6. doi: 10.1001/archinte.162.13.1451
22. Perka C. Preoperative versus postoperative initiation of thromboprophylaxis following major orthopedic surgery: safety and efficacy of postoperative administration supported by recent trials of new oral anticoagulants. *Thromb J*. 2011 Nov 16;9:17. doi: 10.1186/1477-9560-9-17
23. Pottier P, Fouassier M, Hardouin JB, et al. D-dimers, thrombin-antithrombin complexes, and risk factors for thromboembolism in hospitalized patient. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Dec;15(6):666-75. doi: 10.1177/1076029608321436. Epub 2008 Sep 15.
24. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008 Oct;121(10 Suppl 1):S9-14. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.011
25. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1601-6. doi: 10.3899/jrheum.100979. Epub 2011 May 15.
26. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):84-8. doi: 10.1007/s10067-002-0677-y
27. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis*. 2000 Mar;59(3):227-9. doi: 10.1136/ard.59.3.227
28. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res*. 2006;118(2):247-52. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.006
29. Сатыбалдыев АМ. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы). Современная ревматология. 2013;7(4):78-84 [Satybaldyev AM. Cushing's glucocorticoid syndrome in the practice of a rheumatologist (A review of literature). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):78-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2443
30. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, et al. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;13(2):316-21. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.017. Epub 2014 Jul 17.
31. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1182-9. doi: 10.1001/archinte.162.10.1182
32. Lacut K, van der Maaten J, Le Gal G, et al. Antiplatelet drugs and risk of venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Haematologica*. 2008 Jul;93(7):1117-8. doi: 10.3324/haematol.12331
33. Biere-Rafi S, Di Nisio M, Gerdes V, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Jun;20(6):635-42. doi: 10.1002/pds.2130
34. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011 Jul;9(7):1326-33. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04354.x

Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС)

Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹, Ключкина Н.Г.², Попкова Т.В.¹, Койлубаева Г.М.³,
Решетняк Т.М.¹, Кошелева Н.М.¹, Лисицына Т.А.¹, Панафидина Т.А.¹, Герасимова Е.В.¹,
Середавкина Н.В.¹, Кондратьева Л.В.¹, Соловьева Е.С.¹, Цанян М.Э.¹, Матьянова Е.В.¹,
Летунович М.В.¹, Лопатина Н.Е.¹, Никишина Н.Ю.¹, Федина Т.П.¹, Сажина Е.Г.¹, Глухова С.И.¹

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия;
³Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³720040 Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

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; ³Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan

Контакты: Елена Александровна Асеева;
eaasseeva@mail.ru

Contact: Elena Aseeva;
eaasseeva@mail.ru

Поступила 06.04.16

Цель — выявить необратимые органные повреждения и установить факторы, влияющие на их развитие, в когорте пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) РЕНЕССАНС, госпитализированных в клинику ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2014 г.

Материал и методы. В исследование включен 231 пациент с СКВ (209 женщин и 22 мужчины), молодого возраста (в среднем $34,91 \pm 11,10$ года) со средней длительностью заболевания $107,65 \pm 97,36$ мес. При поступлении собирали анамнестические данные (длительность заболевания, число обострений и госпитализаций за период наблюдения), оценивали текущую активность заболевания по индексу SLEDAI-2K, необратимые органные повреждения по индексу повреждения (ИП) SLICC, проводимую терапию.

Результаты и обсуждение. У 95 (41%) пациентов необратимые органные повреждения отсутствовали, у остальных (59%) наблюдались те или иные повреждения, связанные как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией. Низкий ИП SLICC (1 балл) выявлен у 64 (28%), средний (2–4 балла) — у 62 (27%) и высокий (>4 баллов) — у 11 (5%) больных. Наиболее часто наблюдалось поражение глаз (35%), у значительной части пациентов встречались повреждения сердечно-сосудистой (22%), костно-мышечной (19%) и нервной (10%) систем. Реже выявлялись поражения легких, сахарный диабет и онкологическая патология (6,0; 3,4 и 1,3% соответственно). Пациенты с наличием повреждений были достоверно старше ($p=0,02$), имели большую длительность заболевания ($p=0,0005$), у них чаще наблюдались обострения СКВ и госпитализации (соответственно $p=0,0003$ и $p=0,001$).

Пациенты с $\text{ИП} \geq 1$ дольше получали глюкокортикоиды (ГК; $p=0,001$). В дебюте СКВ им назначали достоверно более высокие дозы ГК (в среднем $44,06 \pm 18,97$ мг), чем пациентам без повреждений ($35,91 \pm 20,12$ мг; $p=0,002$). Значения ИП коррелировали с дозами ГК в дебюте заболевания, длительностью приема ГК, числом госпитализаций и обострений. Выявлена также статистически значимая прямая взаимосвязь общего ИП SLICC с длительностью заболевания ($r=0,23$) и суммарной дозой циклофосфана (ЦФ; $r=0,19$).

Заключение. У 59% пациентов когорты РЕНЕССАНС имеются необратимые органные повреждения. Развитие большего числа повреждений наблюдается у лиц более старшего возраста, с более высокой частотой обострений и госпитализаций, большими длительностью приема ГК и кумулятивной дозой ЦФ. ИП коррелирует с высокой дозой ГК и не зависит от активности и клинических проявлений в дебюте СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; регистр; индекс SLEDAI; необратимые органные повреждения; терапия системной красной волчанки.

Для ссылки: Асеева ЕА, Соловьев СК, Ключкина НГ и др. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404–411.

IRREVERSIBLE ORGAN DAMAGES IN A COHORT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (RENAISSANCE)

Aseeva E.A.¹, Solovyev S.K.¹, Klyukvina N.G.², Popkova T.V.¹, Koylubaeva G.M.³, Reshetnyak T.M.¹, Kosheleva N.M.¹, Lisitsyna T.A.¹, Panafidina T.A.¹, Gerasimova E.V.¹, Seredavkina N.V.¹, Kondratyeva L.V.¹, Solovyeva E.S.¹, Tsanyan M.E.¹, Matyanova E.V.¹, Letunovich M.V.¹, Lopatina N.E.¹, Nikishina N.Yu.¹, Fedina T.P.¹, Sazhina E.G.¹, Glukhova S.I.¹

Objective: to reveal irreversible organ damages and to establish factors that influence their development in a RENAISSANCE cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) admitted to the clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the period 2012 to 2014.

Subjects and methods. The investigation enrolled 231 young (mean age, $34,91 \pm 11,10$ years) patients (209 women and 22 men) with a mean SLE duration of $107,65 \pm 97,36$ months. On admission of the patients, the investigators collected history data (disease duration, the number of exacerbations and hospitalizations during the follow-up period), assessed current disease activity by SLEDAI-2K, irreversible organ damages by SLICC damage index (DI), and the therapy performed.

Results and discussion. Irreversible organ damages were absent in 95 (41%) patients; one or more damages associated with both disease itself and the therapy were observed in the other (59%) patients. There were low (1), mean (2–4), and high (>4) SLICC DI values in 64 (28%), 62 (27%), and 11 (5%) patients, respectively. Ocular lesions were most common (35%); a significant proportion of patients were found to have damages to the cardiovascular (22%), musculoskeletal (19%), and nervous (10%) systems. Lung disease, diabetes mellitus, and cancer were less prevalent (6.0, 3.4, and 1.3%, respectively). The patients with damages were significantly older ($p=0,02$), had a longer disease duration ($p=0,0005$) and more frequent SLE exacerbations and hospitalizations ($p=0,0003$ and $p=0,001$, respectively). The patients with $\text{DI} \geq 1$ received glucocorticoids (GCs) longer ($p=0,001$). At the onset of SLE they had significantly higher doses of GCs (mean $44,06 \pm 18,97$ mg) than those without damages ($35,91 \pm 20,12$ mg; $p=0,002$). DI correlated with GC doses at the onset of the disease, duration of GC use, number of hospitalizations and exacerbations. There was also a statistically significant correlation of overall SLICC DI with the duration of disease ($r=0,23$) and the total dose of cyclophosphamide (CP) ($r=0,19$).

Conclusion. Irreversible organ damages are present in 59 patients in the RENAISSANCE cohort. Older individuals develop a larger number of damages, with higher frequency of exacerbations and hospitalizations, longer use of GCs, and higher cumulative dose of CP. DI correlates with the dose of GC and does not depend on the activity and clinical manifestations of SLE at its onset.

Key words: systemic lupus erythematosus; registry; SLEDAI; irreversible organ damages; therapy for systemic lupus erythematosus.

For reference: Aseeva EA, Solov'yev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):404-411 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-404-411>

Системная красная волчанка (СКВ) у российских ревматологов навсегда связана с именем академика В.А. Насоновой, которая посвятила этому заболеванию значительную часть своей жизни. В 1972 г. в своей монографии «Системная красная волчанка» [1] Валентина Александровна определила общие принципы терапии этого по тем временам смертельного заболевания: «раннее, подавляющее комплексное гормонально-медикаментозное лечение, которое следует проводить в условиях стационара, чтобы подобрать подавляющие дозы кортикостероидов, убедиться в хорошей переносимости этих препаратов, а также снизить активность патологического процесса, повысить защитно-приспособительные механизмы и начать постепенное уменьшение дозировок кортикостероидов. При неэффективности больших доз кортикостероидов или при невозможности их применения в стационаре назначают цитостатики». Действительно, благодаря этим принципам пациенты стали выживать, ревматологи перестали бояться диагноза СКВ и назначения высоких доз глюкокортикоидов (ГК). За последние 40 лет пяти- и десятилетняя выживаемость пациентов с СКВ увеличилась с 50 до 90% [2] и причиной отдаленной летальности стала отнюдь не активность СКВ, а развитие так называемых необратимых органных повреждений и инфекций [3, 4].

В 1996 г. был создан надежный инструмент для оценки кумулятивных повреждений органов — индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index), который обеспечил возможность стандартизированной оценки повреждения и позволил улучшить качество исследований при СКВ [5–7]. Результаты проведенных исследований весьма неутешительны. Так, в когорте LUMINA ранняя смертность (в течение 5 лет от начала исследования) была связана с высоким ИП при включении в исследование [8]. Корреляция между увеличением смертности и высоким ИП обнаружена также в работах А. Jonsen и соавт. [9] и Y. Chen и соавт. [10]. Хотя наличие высокой активности в дебюте заболевания и персистирующая активность болезни, определяемая по шкалам SLEDAI и Physical Global Assessment (PGA), являются независимыми предикторами нарастания повреждения [11], оно во многом связано с назначением ГК и циклофосфана (ЦФ). В когортном исследовании D.D. Gladman и соавт. [12] появление повреждений у больных СКВ рассматривалось как «определенно зависимое от ГК» (катаракта, аваскулярный некроз), «вероятно зависимое» (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) или «независимое» (злокачественные опухоли, болезни легких). Через год после установления диагноза СКВ «определенно зависимые от назначения ГК» повреждения были выявлены у 58% больных, в то время как при более длительном течении заболевания они имелись уже у 80% больных. В этом исследовании было также уста-

новлено, что «стероид-независимые» повреждения достаточно часто встречаются на ранней стадии болезни и их появление можно объяснить высокой активностью СКВ и развитием аутоиммунного воспаления различных тканей с последующим повреждением органа. Ключевым вопросом для более точного прогнозирования развития повреждения при назначении ГК является неоднозначность оценки гормональной терапии: «длительность применения», «кумулятивная доза» или «среднесуточная доза» [13, 14]. Изучению ИП посвящены работы и наших ученых М.М. Ивановой [15] и И.А. Тарасовой [16], которые на основании обследования 154 больных СКВ, наблюдавшихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1982 по 2001 г., делают следующие выводы. Повреждение многих органов и систем при использовании ИП выявлялось уже в раннем периоде СКВ — в течение первых 1,5 года от начала заболевания (40,4%). Самыми частыми в раннем периоде болезни были повреждения сердечно-сосудистой (27,7%) и нервной (26%) систем. Реже встречались повреждения костно-мышечной системы (12,8%), почек (10,6%) и органа зрения (8,5%).

Доказано, что именно ранний ИП (РИП) является предиктором исхода СКВ. Наиболее благоприятным для развития ремиссии СКВ можно считать уровень РИП от 0 до 2 баллов. РИП, превышающий 2 балла, считается предиктором неблагоприятного исхода.

Со времени публикации этих материалов прошло более десяти лет. За этот период изменились подходы к диагностике и лечению СКВ: разработаны новые критерии диагноза, принципы мониторинга, стратегия терапии до достижения цели [17–20]. Поэтому весьма актуальной представляется оценка необратимых органных повреждений на современном этапе. Она является одной из целей создания в 2012 г. регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СКВ), и первые данные мы представляем в этой статье.

Цель исследования — выявить необратимые органные повреждения и установить факторы, влияющие на их развитие в когорте пациентов с СКВ (РЕНЕССАНС), госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2014 г.

Материал и методы

Включались больные СКВ, соответствующие критериям SLICC 2012 г., в возрасте 18 лет и старше, последовательно госпитализированные в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с августа 2012 г., подписавшие информированное согласие на включение в исследование.

Исследование зарегистрировано локальным комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №17 заседания комитета по этике от 06.06.2012 г.); протокол и документы одобрены ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Всем поступившим в клинику пациентам проводили стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ: общий и биохимический анализ крови; анализы мочи; иммунологическое обследование, включающее определение антинуклеарного фактора (АНФ), анти-тел к ДНК (а-ДНК), С3-, С4-компонентов комплемента, С-реактивного белка (СРБ), Кумбс-теста; рентгенографию органов грудной клетки. При необходимости дополнительно проводились эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, денситометрия и биопсия почек.

Во время госпитализации собирались анамнестические данные (длительность заболевания, число обострений и госпитализаций за период наблюдения, проводимая терапия), оценивалась текущая активность заболевания по индексу SLEDAI-2K, по следующей градации: нет активности (SLEDAI=0 баллов), низкая активность (SLEDAI=1–5 баллов), средняя степень активности (SLEDAI=6–10 баллов), высокая степень активности (SLEDAI=11–19 баллов) и очень высокая степень активности (SLEDAI >20 баллов).

Оценку потенциально необратимых поражений различных органов проводили при помощи ИП SLICC, который включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов, в зависимости от числа оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счет составляет 47 баллов. При определении ИП учитывались только повреждения, зарегистрированные

после начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившиеся вследствие проводимой терапии) и сохраняющиеся ≥ 6 мес. Выделялись 4 степени ИП (отсутствие повреждений – 0 баллов, низкий ИП – 1 балл, средний ИП – 2–4 балла, высокий ИП – свыше 4 баллов).

Статистическая обработка данных и анализ результатов. Данные интегрировались в электронную базу SILVER BLIPS. Статистическая обработка проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определялось среднее (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального, – медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов при нормальном распределении переменных использовался t -критерий Стьюдента. Непараметрические статистические методы применялись в тех случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. При сравнении групп по количественным показателям применялся t -критерий Стьюдента (две группы) и критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). При анализе качественных признаков (анализ таблиц сопряженности) – χ^2 -критерий Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1 Характеристика 231 пациента с СКВ, включенного в исследование

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, n (%)	209 (90)/22 (10)
Беременные женщины, n (%)	26 (11)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	34,91 $\pm$ 11,10
Длительность заболевания на момент включения в регистр, мес, $M \pm \sigma$	107,65 $\pm$ 97,36
Диагноз СКВ установлен во время текущей госпитализации, n (%)	25 (10)
Число обострений за период болезни, $M \pm \sigma$	3,01 $\pm$ 2,61
Число госпитализаций за период болезни в связи с СКВ, $M \pm \sigma$	4,33 $\pm$ 3,51
Доза ГК <i>per os</i> на момент обследования, мг, $M \pm \sigma$	18,48 $\pm$ 12,79

Таблица 2 Клинические проявления СКВ

Проявления СКВ	Число больных, n (%)
Поражение кожи и слизистых оболочек	92 (40)
Люпус-нефрит	91 (40)
Полиартрит	88 (38)
Гематологические нарушения	79 (34)
Поражения сердца и дыхательной системы	62 (27)
Конституциональные нарушения	39 (17)
Нейропсихические изменения	35 (15)
Иммунологические нарушения:	231 (100)
АНФ	182 (79)
а-ДНК	145 (63)
снижение уровней компонентов комплемента	79 (34)
другие (антитела к-Sm, Ro/La, кардиолипинам)	74 (32)

Результаты

В исследование включен 231 пациент с СКВ (209 женщин и 22 мужчины), молодого возраста (34,91 $\pm$ 11,10 года) с длительностью заболевания 107,65 $\pm$ 97,36 мес (табл. 1). У 25 (10%) больных СКВ была диагностирована во время текущей госпитализации в клинику. У 184 пациентов с ранее установленным диагнозом по данным анамнеза среднее число обострений составило 3,01 $\pm$ 2,61 за период болезни, число госпитализаций в различные клиники в связи с СКВ было 4,33 $\pm$ 3,51.

У всех пациентов оценивали активность заболевания на момент госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У 32 (13%) больных активность заболевания отсутствовала (SLEDAI=0), у 69 (31%) наблюдалась низкая (SLEDAI=1–5). У 60 (25%), 41 (19%) и 29 (12%) человек выявлялись средняя (SLEDAI=6–10), высокая (SLEDAI=11–19) и очень высокая (SLEDAI >20) степени активности СКВ соответственно.

Среди клинических проявлений СКВ (табл. 2) на первом месте были поражение кожи и слизистых оболочек, люпус-нефрит и полиартрит, которые выявлялись у 92 (40%), 91 (40%) и 88 (38%) человек соответственно. Реже наблюдались гематологические нарушения – у 79 (34%), поражение сердца и дыхательной системы – у 62 (27%) и нервной системы – у 35 (15%) человек. У всех больных на момент госпитализации выявлялись иммунологические нарушения. АНФ (Her2) в титрах >1/160 обнаружен в 182 (79%), а-ДНК (>20,0 Ед/мл) – в 145 (63%), сниженный уровень компонентов комплемента – в 79 (34%) и различные другие иммунологические нару-

шения (антитела к Sm, Ro/La, кардиолипинам) в 74 (32%) случаях.

В табл. 3 приведены сведения о медикаментозной терапии, получаемой больными за весь период болезни и во время текущей госпитализации.

Все включенные в исследование пациенты во время госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой получали ГК (табл. 4), причем более чем в половине — 134 (58%) — случаев использовались высокие и сверхвысокие дозы — ПТ. Всем наблюдавшимся больным ГК назначались при установлении диагноза СКВ. Поэтому 206 (89%) пациентов начали принимать их еще до включения в исследование в дозах от 50 до 10 мг/сут, средняя длительность гормональной терапии к моменту текущей госпитализации составила 60 [24; 108] мес. Двадцати пяти пациентам с вновь выявленной СКВ ГК были назначены впервые в дозе 10–25 мг/сут. В анамнезе ПТ ГК была проведена 179 (77%) пациентам, причем 29 из них получили от 5 до 60 г 6-метилпреднизолона (6-МТ) внутривенно (рис. 1).

Все 206 (89%) пациентов с ранее установленным диагнозом получали различные виды цитостатической терапии. Чаще всего назначался ЦФ, который получали 138 (60%), на втором месте по частоте назначения были АЗА и ММФ — соответственно у 89 (38%) и 60 (26%) больных. Достаточно редко для лечения СКВ в данной когорте использовались МТ и циклоспорин А — соответственно в 23 (9%) и в 6 (2%) случаях. Как видно из рис. 2, почти четверть когорты получили ЦФ в кумулятивной дозе от 5 до 60 г.

ГИБП (РТМ, БЛМ) применялись более чем у 25% больных, причем эти препараты достоверно чаще назначались пациентам с уже развившимися необратимыми органическими повреждениями и с более высокой активностью СКВ (рис. 3).

Недостаточное внимание уделялось назначению гидроксихлорохина (плаквенила), который в анамнезе использовался у 77%, а при госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой — всего лишь у 58% пациентов.

Необратимые органические повреждения и индекс повреждения SLICC. Только у 95 (41%) пациентов на момент госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой отсутствовали необратимые органические повреждения. У 59% пациентов наблюдались те или иные повреждения, связанные как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией. Низкий ИП SLICC (1 балл) выявлен у 64 (28%), средний (2–4) — у 62 (27%) и высокий (>4 баллов) — у 11 (5%) больных.

Как видно из табл. 5, первое место по частоте среди необратимых органических повреждений занимало поражение глаз (35%). У значительной части больных отмечались изменения сердечно-сосудистой (22%), костно-мышечной (19%) и нервной (10%) систем. Поражение легких, сахарный диабет и злокачественные новообразования встречались намного реже (6,0; 3,4 и 1,3% соответственно).

Пациенты с наличием повреждений (табл. 6) были более старшего возраста ($p=0,02$), с большей длительностью заболевания ($p=0,0005$), у них чаще наблюдались обострения СКВ и госпитализации ($p=0,0003$ и $p=0,001$ соответственно). Пациенты с ИП ≥ 1 дольше получали ГК ($p=0,001$). В дебюте им назначали достоверно более высокие дозы ГК ($44,06 \pm 18,97$ мг), чем пациентам без повреж-

дений ($35,91 \pm 20,12$ мг; $p=0,002$). Не было выявлено различий между этими подгруппами по числу критериев СКВ, SLICC 2012 г. в дебюте заболевания, частоте поражения кожи и слизистых оболочек, суставов, почек и центральной

Таблица 3 Терапия за период болезни и на момент текущей госпитализации

Препараты	Число больных, n (%)	
	за период болезни	во время текущей госпитализации
ГК внутрь	231 (100)	231 (100)
ПТ ГК	179 (77)	134 (58)
ЦФ	142 (60)	52 (22)
АЗА	89 (38)	39 (17)
ММФ	60 (26)	45 (20)
МТ	23 (9)	2 (0,8)
Циклоспорин А	6 (2)	0
Плаквенил	151 (66)	164 (71)
ГИБП	57 (25)	62 (26)
РТМ	57 (25)	54 (23; 14% – повторно)
БЛМ	0	7 (3)

Примечание. ПТ — пульс-терапия, АЗА — азатиоприн, ММФ — микрофенолата мофетил, МТ — метотрексат, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, РТМ — ритуксимаб, БЛМ — белимумаб.

Таблица 4 Терапия ГК перорально за период болезни у 231 пациента, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значение
Максимальная доза, мг	40 [30; 50]
Минимальная доза, мг	10 [5; 10]
Длительность лечения, мес	60 [24; 108]

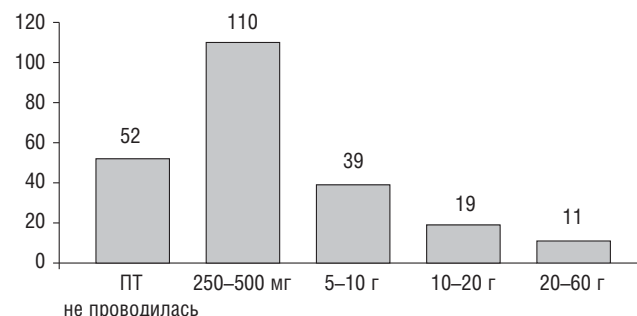


Рис. 1. Кумулятивные дозы внутривенно вводимого 6-МП у 190 пациентов с СКВ, n

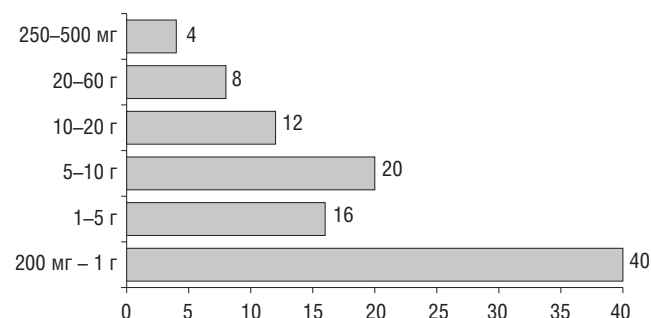


Рис. 2. Кумулятивные дозы ЦФ у 142 пациентов с СКВ, процент больных

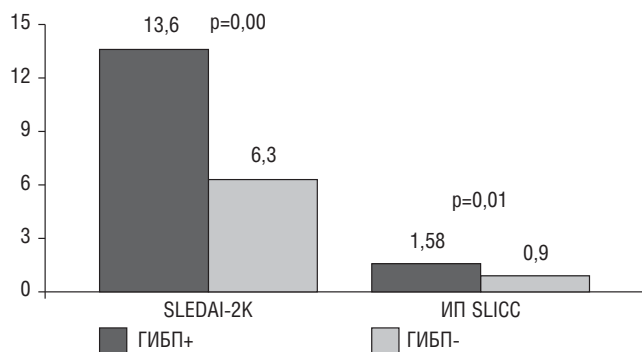


Рис. 3. Характеристика больных, получавших ГИБП

Таблица 5 Частота необратимых органических повреждений

Локализация и вид поражения	Число больных, n (%)
Орган зрения:	82 (35)
катаракта	70 (30)
изменения сетчатки	20 (9)
Сердечно-сосудистая система:	37 (22)
стенокардия	13 (6)
инфаркт миокарда	4 (2)
кардиомиопатия	8 (3)
поражение клапанов сердца	29 (12)
Костно-мышечная система:	43 (19)
артропатия Жаку	11 (5)
остеопороз	13 (6)
асептический некроз	26 (11)
Нервная система:	23 (10)
когнитивные нарушения	12 (5)
судороги	6 (3)
инсульты	9 (4)
полинейропатия	4 (2)
Легкие:	15 (6)
легочная гипертензия	8 (3)
легочный фиброз	8 (3,4)
плевральный фиброз	2 (0,9)
Венозные тромбозы	16 (6,9)
Поражение половой системы	9 (4)
Сахарный диабет	8 (3,4)
Онкологические заболевания	3 (1,3)

нервной системы (ЦНС). Активность заболевания по индексу SLEDAI-2K в дебюте была сопоставима в обеих группах ($p=0,38$).

Мы провели сравнительный анализ мужчин и женщин когорты РЕНЕССАНС (табл. 7). Они были сопоставимы по возрасту, числу критериев СКВ SLICC 2012 г., активности заболевания и дозам ГК в дебюте заболевания. Однако у мужчин ИП SLICC оказался достоверно ниже – 0,5 [0; 1], чем у женщин – 1,38 [0; 2] ($p=0,01$). У женщин наблюдалось достоверно более длительное течение заболевания – 110 [48; 144] мес, нежели у мужчин – 82 [18; 84] мес ($p=0,02$), достоверно большее ($p=0,01$) число обострений СКВ и госпитализаций ($p=0,02$).

При подсчете ранговых корреляций Спирмена выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь общего ИП SLICC с длительностью заболевания ($r=0,23$) и суммарной дозой ЦФ ($r=0,19$).

При проведении сравнительного анализа по методу Краскелла–Уоллиса пациентов без повреждений с подгруппами низкого, среднего и высокого ИП (табл. 8) отмечалось значимое увеличение статистической корреляции с дозами ГК в дебюте заболевания, длительностью приема ГК, числом госпитализаций и обострений СКВ по мере возрастания числа необратимых органических повреждений.

Таким образом, на основании исследования можно сделать ряд выводов:

1. У 59% пациентов когорты РЕНЕССАНС имеются необратимые органические повреждения.

2. Первое место по частоте необратимых органических повреждений в когорте пациентов ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой занимало поражение глаз (35%), у значительной части больных выявлено повреждение сердечно-сосудистой (22%), костно-мышечной (19%) и нервной (10%) систем.

3. Развитие большего числа повреждений наблюдается у лиц более старшего возраста, с более высокой частотой обострений и госпитализаций, большей длительностью приема ГК и кумулятивной дозой ЦФ.

4. ИП коррелирует с высокими дозами ГК и не зависит от активности и клинических проявлений в дебюте СКВ.

Таблица 6 Сравнительная характеристика пациентов с наличием необратимых органических повреждений (ИП ≥ 1) и без них (ИП=0)

Признак	ИП=0, n=95 (41%)	ИП ≥ 1 , n=191 (59%)	p
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	32,98 $\pm$ 9,70	36,25 $\pm$ 11,80	0,02
Длительность СКВ, мес, $M \pm \sigma$	78,53 $\pm$ 75,23	128,00 $\pm$ 105,80	0,0005
Число обострений, $M \pm \sigma$	2,47 $\pm$ 2,27	3,01 $\pm$ 2,61	0,0003
Число госпитализаций, $M \pm \sigma$	3,84 $\pm$ 3,44	4,33 $\pm$ 3,51	0,001
Длительность приема ГК, мес, $M \pm \sigma$	67,17 $\pm$ 59,85	84,88 $\pm$ 65,97	0,0001
Дозы ГК в дебюте заболевания, мг, $M \pm \sigma$	35,91 $\pm$ 20,12	44,06 $\pm$ 18,97	0,002
Индекс SLEDAI-2K в дебюте СКВ, $M \pm \sigma$	14,76 $\pm$ 8,04	13,87 $\pm$ 7,45	0,38
Число критериев СКВ, SLICC 2012 г. в дебюте, $M \pm \sigma$	5,44 $\pm$ 2,06	5,18 $\pm$ 2,01	0,34
Поражение следующих органов в дебюте СКВ, n:			
кожа и слизистые оболочки	66	93	0,86
суставы	66	98	0,63
почки	53	64	0,19
ЦНС	15	21	0,86

Таблица 7 Сравнительная характеристика пациентов с СКВ мужского и женского пола, Me [25-й; 75-й перцентили]

Признак	Мужчины, n=26 (11%)	Женщины, n=209 (89%)	p
ИП SLICC	0,5 [0; 1]	1,38 [0; 2]	0,01
Возраст, годы	38 [28; 46]	34 [26; 42]	0,1
Длительность заболевания, мес	82 [18; 84]	110 [48; 144]	0,02
Число критериев СКВ, SLICC 2012 г. в дебюте	5 [4; 7]	5 [4; 7]	0,35
Индекс SLEDAI-2K в дебюте СКВ	13 [8; 20]	12 [8; 21]	0,9
Длительность приема ГК, мес	24 [18; 60]	60 [24; 114]	0,02
Дозы ГК в дебюте заболевания, мг	40 [20; 60]	40 [30; 50]	0,1
Число обострений	1 [0; 3]	3 [1; 5]	0,01
Число госпитализаций	3 [2; 3]	4 [2; 6]	0,02

Обсуждение

Необратимые органические повреждения, коморбидность, социально-экономические аспекты и недостаточная комплаентность пациента, пожалуй, являются основными проблемами, определяющими высокую летальность и низкое качество жизни больных СКВ в начале XXI в. Факторы, влияющие на развитие необратимых органических повреждений, весьма разнообразны. Так, немаловажное значение имеет длительность болезни. В наше исследование были включены в основном пациенты молодого и среднего возраста, в то же время у большинства из них длительность болезни превышала 5 лет. Более низкие значения ИП у мужчин, по сравнению с женщинами, могут быть связаны с большей длительностью заболевания и достоверно большим числом обострений у женщин, а не являться гендерным различием, поскольку, по данным литературы, именно у пациентов мужского пола СКВ имеет обычно более агрессивное течение [21].

Выявленные нами корреляции между длительностью СКВ и числом органических повреждений находят свое подтверждение в работах других авторов. Так, D. Glagman и соавт. [12] сообщают о линейном нарастании счета ИП в течение 15 лет, в то же время A. Becker-Merok и H. Nossent [11] показали, что начальное линейное нарастание индекса через 10 лет переходит в плато. И.А. Тарасова [16] при длительном динамическом обследовании 154 больных СКВ доказала, что с увеличением продолжительности болезни значение ИП повышается. Возраст начала болезни может оказывать существенное влияние на частоту органических повреждений. P. Maddison и соавт. [22] при сравнении двух групп пациентов с развитием СКВ до 40 и после 54 лет показали, что значения ИП были выше у лиц, заболевших СКВ в более позднем возрасте. Появление более высокого ИП у больных стар-

шего возраста, продемонстрированное и в нашей когорте, вероятно, связано как с большей длительностью заболевания, так и с более высоким риском коморбидных заболеваний, ассоциированных с возрастом: атеросклероза, остеопороза, сахарного диабета, катаракты и т. д. Представляет интерес возможная ассоциация активности СКВ и ИП [23]. В отдельных исследованиях продемонстрировано, что наличие высокой активности в дебюте заболевания и персистирующая активность болезни, определяемая по шкалам SLEDAI и Physical Global Assessment (PGA), являются независимыми предикторами нарастания повреждения [24].

В нашем исследовании соотношение активности СКВ и ИП анализировалось только во время госпитализации, мы не изучали влияние активности в дебюте СКВ и персистирующей активности на повреждения органов. Однако выявленная достоверная корреляционная связь между числом повреждений и частотой обострений и госпитализаций может быть косвенным подтверждением влияния активности на ИП. Наши результаты подтверждаются данными F. Conti и соавт. [25], которые у 349 пациентов с СКВ с длительностью заболевания 164,9±105,9 мес доказали связь ИП с возрастом, длительностью заболевания, числом обострений и приемом ГК. В ряде исследований была предпринята попытка проанализировать влияние патогенетической терапии на развитие повреждения у больных СКВ. Хотя на первый взгляд ассоциация между назначением ГК и развитием повреждения (остеопороз, сахарный диабет, ожирение и др.) более чем очевидна, существует и другая точка зрения: своевременное назначение адекватных доз ГК и цитостатиков приводит к снижению активности СКВ, уменьшению частоты и тяжести обострений и, тем самым, способствует снижению риска развития повреждений. Ключевым вопросом для более точного прогнозирования развития повреждения при назначении ГК является неодно-

Таблица 8 Сравнительный анализ по методу Краскелла–Уоллиса в подгруппах пациентов с различным уровнем ИП, Me [25-й; 75-й перцентили]

ИП SLICC	Число больных	Дозы ГК в дебюте заболевания, мг	p*	Длительность приема ГК, мес	p*	Число госпитализаций	p*	Число обострений	p*
Без повреждений	95	31 [20; 50]	–	60 [30; 84]	–	2 [1; 4]	–	1 [0; 3]	–
Низкий ИП (1 балл)	56	40 [7; 50]	1	66 [30; 84]	0,1	3 [2; 5]	0,04	3 [1; 4]	0,11
Средний ИП (2–4 балла)	62	40 [5; 50]	0,02	110 [36; 156]	0,000008	4 [3; 8]	0,000001	4 [2; 6]	0,000017
Высокий ИП (>4 балла)	18	50 [5; 60]	0,002	110 [60; 120]	0,001	6 [5; 8]	0,000008	4 [3; 6]	0,0006

Примечание. p* – достоверность различий между группой без повреждений и группами низкого, среднего и высокого ИП.

значность оценки гормональной терапии, которая может быть основана на регистрации различных показателей, включая «длительность применения», «кумулятивную дозу» или «среднесуточную дозу» [13, 14]. В недавно проведенном исследовании пациентов Хопкинсовской когорты S. Sawah и соавт. [26] наблюдали увеличение более чем в два раза риска развития повреждений у пациентов, получающих преднизолон в дозе ≥ 20 мг/сут, по сравнению с теми, кто принимал его в дозах $< 7,5$ мг/сут [отношение рисков (ОР)=2,514; $p < 0,001$]. Увеличение дозы преднизолона на 1 мг/сут было связано с увеличением риска развития новых повреждений органов на 2,8%. Доза преднизолона $\geq 7,5$ мг/сут значительно повышала риск развития катаракты (ОР=2,41; $p < 0,001$), остеопоротических переломов (ОР=2,16; $p < 0,001$) и сердечно-сосудистых повреждений (ОР=1,54; $p = 0,041$) по сравнению с меньшей дозировкой. На первый взгляд, в нашем исследовании получены парадоксальные данные о более высокой частоте повреждений в группе больных, получавших ГИБП. Логичным объяснением этого факта представляется то, что в подавляющем большинстве случаев ГИБП (РТМ) назначался пациентам с крайне высокой активностью СКВ, обусловленной в основном развитием люпус-нефрита, и, что очень важно, в течение длительного времени получавшим высокие и сверхвысокие дозы ГК. В нашем исследовании именно длительное применение ГК способствовало развитию поражения глаз (катаракта, глаукома), сердечно-сосудистой систе-

мы и опорно-двигательного аппарата. Проведенное еще в 2003 г. исследование И.А. Тарасовой [16] также показало, что терапия ГК, прежде всего максимальная суточная доза преднизолона, оказывала влияние на развитие таких повреждений, как асептический некроз костей и катаракта. Новая концепция лечения и мониторинга СКВ «Тreat-to-Target SLE» [20], в основу которой положены принципы достижения ремиссии и/или низкой активности болезни, минимизация токсичности терапии, согласование общих целей врачом и пациентом (преодоление некомплаентности), применение в лечении больных современных «таргетных» препаратов, — направлена не только на увеличение многолетней выживаемости пациентов, но и на обеспечение максимально высокого качества жизни, неразрывно связанного с минимизацией частоты и тяжести органных повреждений.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. 193 с. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Meditsina; 1972. 193 p.]
- Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):4021-8. doi: 10.1002/art.34672
- Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35:2152-8. doi: 10.3899/jrheum.080214
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR Damage Index is a predictor of mortality in SLE. *Lupus.* 2001;10:93-6. doi: 10.1191/096120301670679959
- Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
- Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):809-13. doi: 10.1002/art.1780400506
- Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythema-tosis inter-national comparison. *J Rheumatol.* 2000;27(2):373-6.
- Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum.* 2001;45(2):191-202. doi: 10.1002/1529-0131(200104)45:2<191::AID-ANR173>3.0.CO;2-2
- Jonsen A, Clarke AE, Joseph L, et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2011;63(9):1233-7. doi: 10.1002/acr.20506
- Chen Y, Chen GL, Zhu CQ, et al. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department: a retrospective single-center study from China. *Clin Rheumatol.* 2011;30(11):1463-9. doi: 10.1007/s10067-011-1826-y
- Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1570-7.
- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30(9):1955-9.
- Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003
- Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):501-7. doi: 10.1002/art.11205
- Андрианова ИА, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2005;43(5):19-22 [Andrianova IA, Ivanova MM. Early damage index in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(5):19-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-35
- Тарасова ИА. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 140 с. [Tarasova IA. *Znachenie indeksa povrezhdeniya v prognozirovanii iskhoda sistemnoi krasnoi volchanki.* Diss. ... kand. med. nauk [The value of damage index in predicting the outcome of systemic lupus erythematosus. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2003. 140 p.]

17. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных СКВ в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;5(1):4-12 [Popkova TV, Lisitsyna TA. Recommendations for the management of patients with SLE in clinical practice (based on the recommendations of the European League Against Rheumatism – EULAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):4-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-645
18. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):186-200 [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186-200 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-648
19. Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА, Завальская МВ. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):324-31 [Aseeva EA, Amirdzhanova VN, Lisitsyna TA, Zaval'skaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1508
20. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
21. Клюквина НГ. Системная красная волчанка у мужчин: клиника, течение, исходы. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2010 [Klyukvina NG. *Sistemnaya krasnaya volchanka u muzhchin: klinika, techenie, iskhody. Diss. ... dokt. med. nauk* [Systemic lupus erythematosus in men: clinical, during, outcomes. Diss. ... Doct. Med. Sci.]. Moscow; 2010].
22. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(5):913-7.
23. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology*. 2009;48(6):673-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep062
24. Vila L, Alarcon G, McGwin Jr, et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology*. 2004;43:358-63. doi: 10.1093/rheumatology/keh048
25. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(8):949-56. doi: 10.1177/0961203310366572
26. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus*. 2016;25(7):719-26. doi: 10.1177/0961203315627199
27. Sawah S, Zhang X, Zhu B. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar 11;2(1):e000066. doi: 10.1136/lupus-2014-000066

Поиск генетических маркеров, определяющих эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование

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

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

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

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов;
mekry@yandex.ru

Contact:
Mikhail Krylov;
mekry@yandex.ru

Поступила 15.01.16

Многие клинические наблюдения показывают, что генетический фон пациента имеет большое значение при определении эффективности лечения.

Материал и методы. В исследование включены 50 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом остеопороза (ОП), находившихся под наблюдением в лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Измерение минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}), шейки бедра (ШБ) и всего бедра (ВБ) было проведено методом DXA до и после 12-месячного лечения бисфосфонатами (БФ). Для оценки динамики МПК мы использовали дельту МПК в процентах (Δ , %).

Результаты и обсуждение. В целом по группе был отмечен положительный эффект терапии БФ в течение года, наиболее выраженный в поясничном отделе позвоночника (Δ МПК в среднем около 4%) и небольшой прирост МПК в проксимальном отделе бедра (Δ МПК в среднем около 2%). Анализ показал статистически достоверную связь полиморфизма (-2518A>G) гена *MCPI* с динамикой МПК L_{1-IV} после 12-месячной терапии БФ. Так, пациентки – носительницы генотипа с аллелью А имели прирост МПК L_{1-IV} в результате терапии БФ более чем в два раза ниже, чем не имеющие этой аллели. Генетические варианты гена *CCR5*, связанные с делецией $\Delta 32$, и полиморфизм (-511C/T) гена *IL1 β* также были ассоциированы с динамикой МПК ШБ после 12-месячной терапии БФ. Увеличение МПК при лечении БФ у носителей мутантной аллели $\Delta 32$ гена *CCR5* (wt/ $\Delta 32$ -генотип) было в 3,5 раза выше, чем у носителей wt/wt генотипа дикого типа. Изучение полиморфизма (-511C/T) гена *IL1* показало, что у носителей CC-генотипа прирост МПК ШБ был достоверно больше, чем у носителей CT-генотипа ($4,2 \pm 4,8$ и $1,0 \pm 3,7\%$ соответственно; $p = 0,023$). В нашем исследовании не обнаружено значимой связи между полиморфизмами генов *VDR*, *LEPR*, *IL10*, *MHTFR*, *PPARG*, *SPPI*, *CCR5(G/A)* и динамикой МПК в трех исследованных областях скелета в результате 12-месячной терапии БФ. Полученные результаты позволяют говорить о возможности использования генетического тестирования для прогнозирования ответа на БФ.

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

Для ссылки: Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ и др. Поиск генетических маркеров, определяющих эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):412-417.

SEARCH FOR GENETIC MARKERS DETERMINING THE EFFICIENCY OF THERAPY WITH BISPHOSPHONATES IN RUSSIAN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: A PILOT STUDY

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

Many clinical observations show that patient's genetic background is of great importance in determining the efficiency of treatment.

Subjects and methods. The instigation included 50 postmenopausal women with osteoporosis (OP), who were followed up at the Laboratory of osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Body mineral density (BMD) in the lumbar spine (L_{1-IV}), femoral neck (FN), and total hip was measured using dual-energy X-ray absorptiometry before and 12 months after treatment with bisphosphonates (BP). To estimate BMD changes, the investigators used Δ BMD in percent (Δ , %).

Results and discussion. The whole group showed a positive effect of BP therapy during a year, which was most pronounced in the lumbar spine (mean Δ BMD, about 4%), and a small increment in the proximal hip BMD (mean Δ BMD, about 2%). An analysis indicated a statistically significant correlation of *MCPI* -2518A>G polymorphism with changes in L_{1-IV} BMD after 12-month BP therapy. Thus, the female patients who were A allele carriers had a twice lower increase in L_{1-IV} BMD due to BP therapy than those without this allele. The genetic variants of the *CCR5* gene, which were related to $\Delta 32$ deletion, and *IL1 β* -511C/T polymorphism were also associated with changes in FN BMD following 12-month BP therapy. The BMD increase due to BP therapy in the carriers of the *CCR5* $\Delta 32$ mutation (wt/ $\Delta 32$ genotype) was 3.5-fold than that in the carriers of the wild type gene (wt/wt genotype). Examination of *IL1* -511C/T polymorphism demonstrated that the FN BMD increment in the carriers of the CC genotype was significantly higher than in those of the CT genotype (4.2 ± 4.8 and $1.0 \pm 3.7\%$, respectively; $p = 0.023$). Our investigation revealed no significant relationship between *VDR*, *LEPR*, *IL10*, *MHTFR*, *PPARG*, *SPPI*, and *CCR5(G/A)* gene polymorphisms and 12-month BP therapy-induced BMD changes in the three study skeletal regions. The findings may suggest that genetic testing may be used to predict a response to BP.

Key words: pharmacogenetics; therapeutic efficiency; polymorphisms; osteoporosis; bisphosphonates.

For reference: Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, et al. Search for genetic markers determining the efficiency of therapy with bisphosphonates in Russian women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):412-417 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-412-417>

Остеопороз (ОП) — распространенное хроническое системное заболевание костной ткани, связанное с потерей ее массы и повышенным риском переломов. Для лечения ОП применяются различные по механизму действия лекарственные препараты, которые способны эффективно повышать минеральную плотность кости (МПК) и снижать риск переломов. Препаратами выбора при ОП являются бисфосфонаты (БФ), которые ингибируют процесс костной резорбции, увеличивая МПК максимум на 8% в позвоночнике и на 3,5% в бедре за 3 года лечения, при этом риск переломов позвонков и периферических костей снижается примерно на 30–70%. Эффективность и безопасность БФ у разных пациентов не одинаковы [1], и 5–10% из них не отвечают на проводимое лечение [2, 3].

БФ представляют собой соединения с молекулярной структурой, аналогичной неорганическому пирофосфату, и являются самыми простыми из полифосфатов. Они способны тормозить агрегацию и растворение кристаллов фосфата кальция *in vitro*. В естественных условиях пирофосфат играет физиологическую роль в предотвращении кальцификации мягких тканей [4] и может участвовать в процессе минерализации костной ткани.

В настоящее время для лечения ОП применяются БФ, как простые, так и содержащие в боковой цепи один или два атома азота (азотсодержащие БФ). Простые БФ (этидронат) проникают в остеокласты и метаболизируются в цитотоксические аналоги аденозинтрифосфата (АТФ), которые накапливаются внутри клетки и подавляют активность множества ферментов, жизненно важных для остеокластов. Азотсодержащие БФ ингибируют фарнезил-дифосфонат синтазу — фермент, участвующий в биосинтезе холестерина [5]. В результате нарушается пренилирование ряда регуляторных белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов. Несмотря на различные механизмы действия, оба класса БФ в конечном итоге приводят к апоптозу остеокластов в результате действия каспазы [6]. Это позволяет использовать БФ не только при ОП, но и при других патологических состояниях, характеризующихся повышенной костной резорбцией. К ним можно отнести болезнь Педжета, злокачественную гипокальциемию при миеломе, остеолитические костные метастазы и фиброзную дисплазию костей.

Многие клинические наблюдения показывают, что генетический фон человека играет важную роль в определении эффективности лечения. Клинический ответ на лечение БФ, по-видимому, зависит от конкретных генотипов генов-мишеней, таких как ген рецептора витамина D (*VDR*), рецептора эстрогенов (*ESR*), коллагена типа I (*Col1A1*), интерлейкина 1 β (*IL1 β*) и др. Хорошо изучены полиморфные вариации гена *VDR*, например BsmI-полиморфизм (rs1544410), который связан с индивидуальной эффективностью при лечении этидронатом [7] и алендронатом [8, 9] в популяциях европейских женщин в постменопаузе. Отмечено, что полиморфизмы BsmI и TaqI (rs731236) гена *VDR* и (-511C/T) полиморфизм (rs16944) гена *IL1 β* связаны с приобретенной устойчивостью к лечению БФ у пациентов с болезнью Педжета в популяции лиц кавказоидной расы [10, 11]. Изучение вариаций в гене рецептора эстрогена 2 (*ESR2*) и гене белка 5, связанного с рецептором липопroteина низкой плотности (*LRP5*), — rs3736228 и rs4988321 — не выявило связи этих

полиморфизмов с ответом на лечение алендронатом и резидронатом [12, 13].

Поскольку БФ влияют на биосинтез холестерина, полиморфизмы генов, кодирующих ферменты — мишени мевалонатного пути, могут изменять ответ на терапию азотсодержащими БФ. F. Marini и соавт. [14] показали, что полиморфизм гена *FDPS*, продукт которого является мишенью для азотсодержащих БФ, оказывает влияние на эффективность БФ при длительном лечении у датских женщин в постменопаузе.

В литературе фармакогенетические исследования по влиянию БФ на МПК представлены в ограниченном количестве. Поэтому мы решили изучить возможное влияние генетических вариантов ряда генов, участвующих в детерминации МПК, на антирезорбтивный эффект 12-месячного лечения БФ. Помимо уже изученных полиморфизмов генов *VDR* и *IL1 β* , в настоящем исследовании мы оценивали несколько других генов, ассоциированных с МПК, включая ген *MCP1*, кодирующий моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 [15], ген *LEPR*, кодирующий рецептор лептина [16, 17], ген *IL10* [18], ген *MHTFR*, кодирующий метилгидротетрафолат редуктазу [19], ген *IL1 β* [20, 21], ген *SPPI*, кодирующий белок остеопонтин [22], ген *CCR5*, кодирующий рецептор хемокина CCR5 [16], ген *PPARG*, кодирующий рецептор — активатор пролиферации пероксисом типа gamma [23].

Материал и методы

В исследование включены 50 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом ОП, соответствующим критериям Всемирной организации здравоохранения: снижение МПК по Т-критерию на 2,5 стандартного отклонения (SD) в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедра при отсутствии признаков вторичного ОП — и находившихся под наблюдением в лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Измерение МПК поясничного отдела позвоночника (L_{1–IV}), шейки бедра (ШБ) и всего бедра (ВБ) было проведено методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на костном денситометре QDR Hologic 4500W до и после 12 мес лечения азотсодержащими БФ. Для оценки динамики МПК мы использовали дельту МПК в процентах (Δ , %), которую рассчитывали как отношение разницы между МПК после лечения и МПК на момент включения в исследование, умноженное на 100. Дельту МПК использовали затем для выявления ассоциации между полиморфизмами и ответом на терапию БФ. Перечень изученных генов и их полиморфизмов представлен в табл. 1.

Работа была одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Генотипирование. Для выделения ДНК стандартным солевым методом у всех пациенток брали по 10 мл периферической крови. Полиморфизмы 10 генов были изучены методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриктивных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). В качестве праймеров использовали синтетические олигонуклеотиды, синтезированные в компании «Синтол» (Москва). Продукты амплификации подвергались гидролизу соответствующими эндонук-

лезами компании «СибЭнзим» (Новосибирск) согласно рекомендациям производителя.

Статистические методы. Корреляционный анализ проведен с использованием непараметрического метода Спирмена. Различия МПК до и после лечения были определены при помощи t-критерия для независимых групп. Дисперсионный анализ связи между динамикой МПК на фоне терапии БФ и изученными полиморфизмами был проведен с помощью ANOVA one-way теста с поправкой на множественные сравнения. Все количественные данные представлены как средние $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Уровень значимости $p < 0,05$ считали статистически достоверным при использовании двустороннего точного критерия Фишера. Весь анализ был выполнен с использованием пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты

Распределение частот генотипов в группе пациентов находилось в согласии с законом Харди–Вайнберга (χ^2 -тест). Изученная выборка имела следующие демографические показатели: средний возраст, рост, масса тела и индекс массы тела (ИМТ) составили $66,3 \pm 8,1$ года, $159,2 \pm 5,3$ см, $66,5 \pm 11,3$ кг и $26,0 \pm 4,3$ кг/см² соответственно. Непараметрический корреляционный анализ выявил положительную связь между ростом пациентов и $\Delta 32$ полиморфизмом гена *CCR5* ($r = 0,35$; $p = 0,034$). Носители дикого генотипа (wt/wt) имели более высокий рост по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа wt/ $\Delta 32$ ($160,1 \pm 5,3$ и $153,7 \pm 3,0$ см соответственно; $p = 0,046$). Масса тела и ИМТ положительно коррелировали с полиморфизмом (-511C/T) гена *IL1 β* ($r = 0,37$; $p = 0,024$ и $r = 0,40$; $p = 0,017$ соответственно). Установлено, что средние масса тела и ИМТ в группе пациенток – носителей генотипа TT гена *IL1 β* были статистически достоверно больше, чем у носителей генотипа CT того же гена ($75,1 \pm 11,8$ и $62,1 \pm 5,9$ кг;

$p = 0,034$ и $29,7 \pm 5,0$ и $24,9 \pm 3,0$ кг/м² соответственно; $p = 0,046$). Средние показатели денситометрических параметров до и после терапии БФ в изученной выборке представлены в табл. 2.

В целом в группе был отмечен положительный эффект терапии БФ в течение года, наиболее выраженный в поясничном отделе позвоночника (Δ МПК в среднем 4%) и незначительный в проксимальном отделе бедра (Δ МПК в среднем 2%). Однако при анализе эффективности лечения у 29 пациенток не было отмечено динамики МПК в различных отделах скелета: у 10 (18,9%) – L_{1-IV} , у 15 (28,3%) – ШБ, у 12 (22,6%) – ВБ; у 7 (13,2%) – в двух и у 1 (1,9%) – во всех трех областях измерения соответственно. Непараметрический корреляционный анализ Спирмена показал статистически достоверную слабую положительную корреляцию между Δ МПК L_{1-IV} и полиморфизмом (-2518A>G) гена *MCP1* ($r = 0,30$; $p = 0,034$). Для Δ МПК ШБ была выявлена отрицательная корреляция с полиморфизмом CCR5 $\Delta 32$ гена *CCR5* ($r = -0,38$; $p = 0,008$).

Результаты дисперсионного анализа ассоциаций между изученными полиморфизмами генов и Δ МПК через 12 мес лечения представлены в табл. 3.

Анализ показал статистически достоверную связь полиморфизма (-2518A>G) гена *MCP1* с динамикой МПК L_{1-IV} после 12-месячной терапии БФ. Так, пациентки – носители генотипа с аллелью А (AA- или AG-генотипы) имели более чем в два раза меньший прирост МПК L_{1-IV} в результате терапии БФ по сравнению с не имеющими этой аллели (GG-генотип): $3,7 \pm 3,2$; $2,9 \pm 3,9$ и $8,1 \pm 2,5\%$; ($p = 0,035$ и $p = 0,013$ соответственно). Различия оставались высоко значимыми при сравнении прироста МПК L_{1-IV} у носителей объединенных AA+AG-генотипов и носителей GG-генотипа ($3,4 \pm 3,5\%$ и $8,1 \pm 2,5\%$ соответственно; $p = 0,006$). Таким образом, у носителей двух доз аллели G БФ более эффективно повышали МПК L_{1-IV} , чем у носителей одной дозы аллели (AG-генотип) или при ее отсутствии (AA-генотип).

Не выявлено влияния генетических вариантов гена *MCP1* на изменение МПК ШБ и ВБ на фоне терапии БФ.

Генетические варианты гена *CCR5*, связанные с $\Delta 32$ -делецией (мутация вследствие выпадения 32 нуклеотидов в последовательности гена *CCR5*), также были ассоциированы с динамикой МПК ШБ на фоне терапии БФ. При наличии гетерозиготного генотипа *CCR5* wt/ $\Delta 32$ динамика МПК ШБ была более выражена, чем в присутствии генотипа дикого типа *CCR5* wt/wt ($6,3 \pm 2,4$ и $1,7 \pm 4,2\%$ соответственно; $p = 0,012$). Таким образом, эффект БФ на МПК у носителей мутантной $\Delta 32$ аллели (wt/ $\Delta 32$ -генотип) был в 3,5 раза выше, чем у носителей дикого wt/wt генотипа. Не выявлено связи $\Delta 32$ -полиморфизма гена *CCR5* с динамикой МПК L_{1-IV} и ВБ при лечении БФ.

Изучение полиморфизма (-511C/T) гена *IL1 β* показало, что у носителей CC-генотипа динамика МПК ШБ была достоверно больше, чем у носителей CT-генотипа или CT+TT-генотипа ($4,2 \pm 4,8$; $1,0 \pm 3,7$ и $1,2 \pm 3,6\%$ соответственно; $p = 0,023$ и $p = 0,015$). Не выявлено достоверного влияния генетических вариантов (511C/T) *IL1 β* полиморфизма гена на изменение показателей МПК L_{1-IV} и ВБ после лечения БФ.

В нашем исследовании не обнаружено значимой связи между изученными полиморфизмами генов *VDR*, *LEPR*,

Таблица 1 Исследованные гены и их полиморфизмы

Ген	Название	Полиморфизм
1. <i>VDR</i>	Рецептор витамина D	BsmI
2. <i>MCP1</i> (<i>CCL2</i>)	Моноцитарный хемоаттрактантный белок 1	(-2518) A>G
3. <i>LEPR</i>	Лептиновый рецептор	(Gln223Arg)
4. <i>IL10</i>	Интерлейкин 10	(-571) A>C
5. <i>MHTFR</i>	Метилентгидротетрафолат редуктаза	(677C>T)
6. <i>IL1</i>	Интерлейкин 1	(-511) C>T
7. <i>SPP1</i>	Остеопонтин	(925) C>T
8. <i>CCR5</i>	Рецептор хемокина CCR5	CCR5 ($\Delta 32$)
9. <i>PPARG</i>	Рецептор – активатор пролиферации пероксисом типа gamma 3	(Pro12Ala)
10. <i>CCR5</i>	Рецептор хемокина CCR5	(59029G>A)

Таблица 2 Динамика МПК на фоне лечения БФ в течение 12 мес, $M \pm \delta$

Область измерения МПК	МПК, г/см ²		Δ , %
	исходная	после лечения	
L_{1-IV}	$0,745 \pm 0,078$	$0,773 \pm 0,088$	$4,0 \pm 4,1$
ШБ	$0,611 \pm 0,075$	$0,624 \pm 0,078$	$2,2 \pm 4,2$
ВБ	$0,739 \pm 0,093$	$0,753 \pm 0,095$	$1,9 \pm 3,0$

IL10, MHTFR, PPARG, SPP1, CCR5 (59029G/A) и динамикой МПК в трех исследованных областях скелета в результате 12-месячной терапии БФ (табл. 3).

Обсуждение

К настоящему времени полногеномные исследования, проведенные в разных популяциях, выявили более 56 генетических локусов, связанных с низкой МПК; 14 из них были ассоциированы с переломами [24], многие из которых связаны с регуляцией костного минерального гомеостаза [25]. Полагают, что в ближайшее время однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), расположенные в этих локусах, могут быть использованы в качестве биомаркеров для скрининга риска развития ОП и мониторинга эффективности фармакологической терапии у генетически подверженных ОП лиц.

В последние годы выбор доступной терапии для лечения постменопаузального ОП стал достаточно большим. Однако наибольшее применение в клинической практике нашли БФ — препараты, уменьшающие разрушение костной ткани. Эффективность лечения ОП во многом может зависеть не только от фармакологического действия препарата и приверженности больного терапии, но и от генетических факторов, присущих конкретному индивидууму. Вместе с тем в литературе пока недостаточно данных о возможном влиянии генетических факторов на клинический ответ у пациента с ОП. Можно предположить, что ответ конкретного больного на лечение БФ связан с модифицирующим действием полиморфизмов различных генов, участвующих в метаболизме костной ткани.

В нашем исследовании мы не нашли достоверной связи между носительством определенного генотипа BsmI гена *VDR* и динамикой МПК на фоне 12-месячной терапии БФ у женщин с ОП. В то же время ряд ранее проведенных исследований выявил ассоциацию полиморфизма BsmI гена *VDR* с эффективностью лечения ОП алендронатом [8, 9]. Так, носители аллели b полиморфизма BsmI гена *VDR* показали положительный ответ на лечение алендронатом, а отрицательный ответ был выявлен у носителей BB-генотипа этого гена. Кроме того, показано влияние генотипов BsmI гена *VDR* на эффективность антирезорбтивных препаратов, особенно если они используются в комбинации. Другая работа продемонстрировала более благоприятный ответ на терапию другим БФ — этидронатом — у больных ОП с BB-генотипом гена *VDR* по сравнению с носителями рецессивного bb-генотипа [7]. Полученные противоречивые результаты можно объяснить, с одной стороны, этническими различиями генофонда и специфическими средовыми факторами, а с другой — использованием разных препаратов. В этих работах изучались разные классы БФ — простые и азотсодержащие. Следует также учитывать, что эффективность лечения ОП определяется не единственным геном, а комплексом генетических факторов. Могут иметь значение различия размеров изученных выборок больных и методических подходов к оценке. Последние исследования также продемонстрировали противоречивые данные о связи полиморфизма BsmI гена *VDR* с МПК и переломами у женщин с ОП. Так, польские коллеги [26] также не выявили связи полиморфизма BsmI гена *VDR* с МПК. Сходные результаты получены на выборке испанских женщин [27]. Наша

работа показала, что носительство аллели А (AA- или AG-генотипы) гена *MCP1* приводило к более низкому приросту МПК в позвоночнике в результате терапии

Таблица 3 Ассоциации между полиморфизмами изученных генов и ΔМПК, %, М±δ

ΔМПК	Генотип			p
<i>MCP1</i> (-2518A/G)				
	AA (n=26)	AG (n=19)	GG (n=5)	
L _{I-IV}	3,7±3,2	2,9±3,9*	8,1±2,5*	0,013
ШБ	2,3±4,6	2,1±4,2	3,1±3,8	нд
ВБ	2,0±3,0	1,8±3,2	2,4±2,1	нд
<i>CCR5</i> (Δ32)				
	wt/wt (n=44)	wt/Δ32 (n=6)	Δ32/Δ32 (n=0)	
L _{I-IV}	3,4±3,8	5,7±3,8		нд
ШБ	1,7±4,2*	6,3±2,4*		0,012
ВБ	1,7±3,0	3,0±2,3		нд
<i>IL1β</i> (-511C/T)				
	CC (n=19)	CT (n=21)	TT (n=10)	
L _{I-IV}	3,7±3,3	3,2±4,5	4,1±3,4	нд
ШБ	4,2±4,8*	1,0±3,7*	1,3±3,6	0,023
ВБ	2,1±4,2	1,8±2,2	1,5±1,6	нд
<i>VDR</i> (BsmI)				
	BB (n=8)	Bb (n=31)	bb (n=11)	
L _{I-IV}	3,6±3,9	4,3±3,3	2,9±4,3	нд
ШБ	3,2±4,3	2,4±4,6	1,3±3,3	нд
ВБ	1,9±2,2	2,3±3,1	0,7±2,8	нд
<i>LEPR</i> (223Gln/Arg)				
	GG (n=19)	GA (n=30)	AA (n=1)	
L _{I-IV}	3,2±3,1	4,0±4,0	11,2	нд
ШБ	1,8±3,3	2,9±5,0	5,0	нд
ВБ	2,2±3,3	1,7±8,0	3,6	нд
<i>CCR5</i> (59029G/A)				
	GG (n=10)	GA (n=26)	AA (n=14)	
L _{I-IV}	4,2±3,0	4,0±3,7	2,2±4,6	нд
ШБ	2,0±3,3	3,1±4,5	0,4±4,4	нд
ВБ	0,7±3,3	1,5±2,2	3,4±3,6	нд
<i>IL10</i> (-571A/C)				
	AA (n=4)	AC (n=25)	CC (n=21)	
L _{I-IV}	2,2±1,3	3,4±4,3	4,1±3,7	нд
ШБ	0,05±3,4	2,8±4,4	2,5±4,1	нд
ВБ	1,3±0,9	2,3±3,3	1,7±2,9	нд
<i>MHTFR</i> (677C/T)				
	CC (n=34)	CT (n=14)	TT (n=2)	
L _{I-IV}	3,9±4,0	3,0±3,0	6,6±2,0	нд
ШБ	3,0±4,0	1,1±4,7	-3,8±0,1	нд
ВБ	1,9±3,4	1,5±2,1	1,8±0,6	нд
<i>SPP1</i> (9250C/T)				
	CC (n=11)	CT (n=35)	TT (n=4)	
L _{I-IV}	4,8±3,2	3,7±3,8	2,0±4,0	нд
ШБ	2,3±3,8	2,2±4,5	3,0±5,0	нд
ВБ	1,4±2,7	2,2±3,1	0,5±2,7	нд
<i>PPARG</i> (Pro12Ala)				
	PP (n=35)	PA (n=13)	AA (n=2)	
L _{I-IV}	3,9±3,2	2,9±3,8	1,7±3,3	нд
ШБ	2,3±4,3	2,3±4,3	2,0±2,2	нд
ВБ	1,4±2,7	0,1±5,4	3,6±2,0	нд

Примечание. *p<0,05, нд — различия не достоверны.

БФ по сравнению с не носителями этой аллели (GG-генотип). В то же время мы не обнаружили влияния генетических вариантов гена *MCP1* на динамику МПК в проксимальном отделе бедра на фоне лечения. Проведенный поиск отечественных и зарубежных публикаций, посвященных влиянию полиморфизмов гена *MCP1* на динамику МПК при использовании какой-либо антиостеопоротической терапии, не выявил соответствующих работ. Однако в недавнем исследовании была показана положительная связь GG-генотипа полиморфизма (-2518A/G) гена *MCP1* с риском развития ОП и остеопении [15].

Генетические варианты генов *MCP1* и *CCR5* вовлечены в предрасположенность к ряду заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких [28], рак предстательной железы [29]. В то же время, согласно полученным нами данным, Δ32-полиморфизм гена рецептора хемокина *CCR5* является новым представителем генов-мишеней, ассоциированных с эффективностью терапии ОП БФ. Хотя роль *CCR5*Δ32-рецептора в метаболизме кости не ясна, мы показали, что наличие мутантной Δ32 аллели в генотипе женщин с ОП приводило к более выраженной динамике МПК на фоне лечения БФ в области ШБ по сравнению с лицами — носителями дикого генотипа wt/wt гена *CCR5*.

В нашем исследовании мы подтвердили, что полиморфизм гена *IL1β* участвует в остеогенезе. Являясь мощным стимулятором костной резорбции *in vitro* и *in vivo*, этот провоспалительный цитокин повышает продукцию белка RANKL, увеличивает его активность и стимулирует остеокластогенез [30]. В ряде исследований наблюдалась ассоциация полиморфизма гена *IL1β* с МПК и предрасположенностью к ОП у женщин в постменопаузе [20, 21]. U. Dundar и соавт. [31] сообщают, что увели-

чение МПК при назначении ризедроната сопровождается снижением уровней RANKL и интерлейкина 1β в сыворотке крови.

Таким образом, в настоящем пилотном исследовании нами впервые было установлено, что носительство аллели А полиморфизма (-2518A/G) гена *MCP1* (AA-или AG-генотипы) может приводить к недостаточному ответу на терапию БФ у пациентов с ОП в поясничном отделе позвоночника. Полиморфизмы генов *CCR5* (Δ32) (wt/wt-генотип) и (-511C/T) *IL1β* (TT-генотип) оказывают сходное влияние на динамику МПК ШБ при лечении БФ.

Полученные нами результаты могут быть использованы при разработке методов генетического тестирования для выявления лиц с недостаточным ответом на терапию БФ. Наши данные имеют ряд ограничений, связанных с небольшим размером изученной выборки, и поэтому необходимо подтверждение этих результатов на более значительной группе больных, включая другие популяционные когорты, а также изучение всех функциональных генетических вариантов одновременно, чтобы проверить полученные результаты и уточнить механизмы, лежащие в основе вариативности ответа на БФ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 2009;122:S14-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.003
2. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:462-6. doi: 10.1097/01.bor.0000163448.51661.87
3. Nguyen TV, Eisman JA. Pharmacogenomics of osteoporosis: opportunities and challenges. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6:62-72.
4. Devogelaer JP. Treatment of bone diseases bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:331-5. doi: 10.1097/00002281-200007000-00017
5. Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:451-61. doi: 10.1007/s00223-004-0024-1
6. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, et al. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts *in vitro*. *Bone.* 2001;28:465-73. doi: 10.1016/S8756-3282(01)00412-4
7. Marc J, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A. VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1999;10:303-6. doi: 10.1007/s001980050231
8. Palomba S, Numis FG, Mossetti G, et al. Effectiveness of alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: relationship with BsmI vitamin D receptor genotypes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:365-71. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01724.x
9. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporos Int.* 2005;16:943-52. doi: 10.1007/s00198-004-1800-5
10. Mossetti G, Gennari L, Rendina D, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms predict acquired resistance to clodronate treatment in patients with Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int.* 2008;83:414-24. doi: 10.1007/s00223-008-9193-7
11. Corral-Gudino L, del Pino-Montes J, Garcia-Aparicio J, et al. 511 C/T IL1B gene polymorphism is associated to resistance to bisphosphonates treatment in Paget disease of bone. *Bone.* 2006;38:589-94. doi: 10.1016/j.bone.2005.09.010
12. Arko B, Prezelj J, Komel R, et al. No major effect of estrogen receptor beta gene RsaI polymorphism on bone mineral density and response to alendronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;81:147-52. doi: 10.1016/S0960-0760(02)00061-4
13. Kruk M, Ralston SH, Albagha OM. LRP5 Polymorphisms and response to risedronate treatment in osteoporotic men. *Calcif Tissue Int.* 2009;84:171-9. doi: 10.1007/s00223-008-9207-5
14. Marini F, Falchetti A, Silvestri S, et al. Modulatory effect of farnesyl pyrophosphate synthase (FDPS) rs2297480 polymorphism on the response to long-term amino-bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:2609-15. doi: 10.1185 /03007990802352894
15. Eraltan H, Cacina C, Kahraman OT, et al. MCP-1 and CCR2 gene variations and the risk for osteoporosis and osteopenia. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012 Apr;16(4):229-33. doi: 10.1089/gtmb/2011.0216

16. Крылов МЮ, Беневоленская ЛИ, Мякоткин ВА. Полиморфизм A19G гена лептина и полиморфизмы Gln223Arg и Lys109Arg гена рецептора лептина при постменопаузальном остеопорозе. Научно-практическая ревматология. 2010;48(5):27-31 [Krylov MY, Benevolenskaya LI, Myakotkin VA. Leptin A19G polymorphism and leptin receptor Gln223Arg and Lys109Arg polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prkticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):27-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-727
17. Crabbe P, Goemaere S, Zmierzak H, et al. Are serum leptin and the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor determinants of bone homeostasis in elderly men? *Eur J Endocrinol*. 2006 May;154(5):707-14. doi: 10.1530/eje.1.02130
18. Tural S, Alayli G, Kara N, et al. Association between osteoporosis and polymorphisms of the IL-10 and TGF-beta genes in Turkish postmenopausal women. *Hum Immunol*. 2013 Sep;75(9):1179-83. doi: 10.1016/j.humimm.2013.03.005
19. Zhu H, Beiby J, Dick IM, et al. The effects of homocysteine and MHTFR genotype on hip bone loss and fracture risk in elderly women. *Osteoporos Int*. 2009 Jul; 20(7):1183-91. doi: 10.1007/s00198-008-0804-y
20. Chao TH, Yu HN, Huang CC, et al. Association of interleukin-1 beta (-511C/T) polymorphism in postmenopausal women. *Ann Daudi Med*. 2010 Nov-Dec;30(6):437-41. doi: 10.4103/0256-4947.71062
21. Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Ассоциация полиморфизма интерлейкина 1β с постменопаузальным остеопорозом у женщин в российской популяции. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):502-5 [Krylov MY, Nikitinskaya OA, Samarkina EY, Toroptsova NV. Association of interleukin-1β gene polymorphism with postmenopausal osteoporosis in women in the Russian population. *Nauchno-Prkticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):502-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-502-505
22. Wei QS, Huang L, Tan X, et al. Serum osteopontin levels in relation to bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(1):33-9. doi: 10.3109/00365513.2015.1087045. Epub 2015 Sep 28.
23. Harslof T, Tofteng CL, Husted LB, et al. Polymorphisms of the peroxisome proliferator-activator receptor gamma (PPARγ) gene are associated with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011 Oct;22(10):2655-66. doi: 10.1007/s00198-010-1491-z
24. Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet*. 2012;44(5):491-501. doi: 10.1038/ng.2249
25. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010;31(5):629-62. doi: 10.1210/er.2009-0044
26. Horst-Sicorska W, Dytfeld J, Wawrzyniak A, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Mol Biol Rep*. 2013 Jan;40(1):383-90. doi: 10.1007/s11033-012-2072-3
27. Moran JM, Pedrera-Canal M, Rodriguez-Velasco FJ, et al. Lack association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with bone mineral density in Spanish postmenopausal women. *Peer J*. 2015 Jul 2;3:e953. doi: 10.7717/peerj.953. e Collection 2015.
28. Bai J, Song H, Cai C, et al. The association of monocyte chemoattractant protein-1 and CC chemokine receptor 2 gene variants with chronic obstructive pulmonary disease. *DNA Cell Biol*. 2012;Jun;31(6):1058-63. doi: 10.1089/dna.2011.1520
29. Kucukgergin C, Isman FK, Cakmakoglu B, et al. Association of polymorphisms in MCP-1, CCR2, and CCR5 genes with the risk and clinicopathological characteristics of prostate cancer. *DNA Cell Biol*. 2012 Aug; 31(8):1418-24. doi: 10.1089/dna.2012.1716
30. Nakamura I, Jimi E. Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1. *Vitamins Hormones*. 2006;74:357-70. doi: 10.1016/s0083-6729(06)74015-8
31. Dundar U, Kavuncu V, Ciftci IH, et al. The effect of risedronate treatment on serum cytokines in postmenopausal osteoporosis: a 6-month randomized and controlled study. *J Bone Mineral Metab*. 2009;27(4):464-70. doi: 10.1007/s00774-009-0055-9

Профиль аутоантител при системной склеродермии

Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А., Овсянникова О.Б.,
Алекперов Р.Т., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Ананьева Л.П.

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: Майя Николаевна Старовойтова;
mayyastar@mail.ru

Contact: Maya Starovoitova;
mayyastar@mail.ru

Поступила 04.04.16

Цель — определение частоты выявления аутоантител в когорте российских пациентов с системной склеродермией (ССД), изучение клинических ассоциаций выявленных антител.

Материал и методы. С 2012 по 2015 г. в исследование было включено 300 больных (58 мужчин и 242 женщины), соответствующих критериям ССД Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR). Всем пациентам проводилось иммунологическое обследование, включающее определение антиядерных антител, антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), к центромерам (АЦА), к рибонуклеопротеинам (анти-U1-RNP), к рибонуклеопротеазе III (анти-RNP III).

Результаты и обсуждение. Подавляющее большинство больных были женского пола, среднего возраста, с умеренной длительностью заболевания. Преобладали пациенты с лимитированной формой (55,3%), 37,4% больных имели диффузную, 5,9% — перекрестную (overlap-синдром); <1% — висцеральную и ювенильную формы ССД. У подавляющего большинства (83,8%) пациентов обнаружен антиядерный фактор. Наиболее часто из ССД-ассоциированных антител (приблизительно у половины пациентов) были выявлены анти-Scl-70. АЦА имели место лишь у 44 (14,6%) пациентов. Сочетание позитивности по АЦА и анти-Scl-70 было отмечено у трех пациентов с лимитированной ССД, в том числе у одной — с ранней формой заболевания. Позитивными по анти-U1-RNP были 26 больных. Среди них преобладали пациенты с лимитированной и перекрестной формами ССД. Анти-RNP III обнаруживались в 5,5% случаев, преимущественно в группе пациентов с лимитированной формой ССД; в одном случае они выявлены у больного с диффузным поражением кожи и выраженным интерстициальным поражением легких. Поражения почек в данной группе пациентов не отмечалось.

Заключение. Особенности российской когорты являются преобладание лимитированной формы ССД и частое выявление анти-Scl-70 как при диффузной, так и при лимитированной форме ССД; отсутствие корреляций анти-Scl-70 с быстрым прогрессированием патологического процесса, патологией почек.

Ключевые слова: системная склеродермия; лимитированная форма; диффузная форма; аутоантитела; ассоциации.

Для ссылки: Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):418–423.

PROFILE OF AUTOANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS Starovoitova M.N., Desinova O.V., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Aleperov R.T., Cherkasova M.V., Aleksandrova E.N., Ananyeva L.P.

Objective: to estimate frequency of autoantibodies in a cohort of Russian patients with systemic sclerosis (SS) and to investigate clinical associations of these autoantibodies.

Subjects and methods. In 2012 to 2015, the investigation enrolled 300 patients (58 men and 242 women) who fulfilled the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) SS criteria. All patients underwent immunological examination including determination of antinuclear antibodies, anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies, anti-centromere antibodies (ACA), anti-U1-ribonucleoprotein antibodies (anti-U1 RNP), and anti-RNP III antibodies.

Results and discussion. The vast majority of patients were middle-aged females with moderate disease duration. There was a preponderance of patients with limited cutaneous form (55.3%); 37.4% patients had diffuse SS; 5.9% had overlap syndrome; and <1% had visceral and juvenile SS. The vast majority (83.8%) of patients were found to have antinuclear factor. Among the SS-associated antibodies, anti-Scl-70 were most common and were revealed in approximately one-half of the patients. ACA was present in only 44 (14.6%) patients. There was a combination of positivity for ACA and anti-Scl-70 antibodies in 3 patients with limited cutaneous SS, including one with an early form of the disease. 26 patients had anti-U1 RNP antibodies. Among them, there was a preponderance of patients with limited cutaneous SS and overlap syndrome. Anti-RNP III antibodies were found in 5.5% of cases, mainly in those with limited cutaneous SS; these were observed in one patient with diffuse SS and interstitial lung disease. No kidney injury was seen in this patient group.

Conclusion. The characteristics of the Russian cohort are the preponderance of the limited cutaneous SS and the frequent detection of anti-Scl-70 antibodies in both diffuse and limited cutaneous SS; no correlation of anti-Scl-70 antibodies with rapid progression of the pathological process, with kidney disease.

Key words: systemic sclerosis; limited cutaneous form; diffuse form; autoantibodies; associations.

For reference: Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):418–423 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-418-423>

Системная склеродермия (ССД) характеризуется чрезмерным фиброобразованием, микроангиопатией и наличием циркулирующих антител к различным аутоантигенам.

Патогенез ССД до сих пор полностью не изучен. В частности, остается не до конца выясненной роль аутоиммунитета в развитии клинико-патогенетических фенотипов.

При ССД обнаруживаются различные аутоантитела, которые ассоциируются с определенными клиническими проявлениями, однако патогенетическая роль этих антител недостаточно доказана. Наличие антинуклеарных антител является отличительной чертой ССД, они выявляются у подавляющего большинства (приблизительно у 95%) пациентов [1]. Лучше других изучены антипоизомеразные антитела (анти-Scl-70) и антицентромерные антитела (АЦА), которые были обнаружены при ССД в конце 70-х годов XX в.

К настоящему времени хорошо охарактеризованы по крайней мере семь видов антител, ассоциированных с ССД: анти-Scl-70, АЦА, антитела к рибонуклеопротеазе III (анти-РНКП III), анти-Th/To, антитела к U3 рибонуклеопротеину (анти-U3РНП), антитела к PM-Scl (анти-PM-Scl), антитела к U1 рибонуклеопротеину (анти-U1РНП). Частота их варьирует по данным разных авторов [1–3].

Эти ССД-связанные антитела направлены на различные ядерные компоненты, вовлеченные в основные клеточные процессы, а именно — в деление и транскрипцию ядра. Данные антитела редко встречаются у пациентов с другими заболеваниями соединительной ткани и поэтому являются важными диагностическими маркерами. Их обнаружение помогает определить субтип ССД, так как они могут быть ассоциированы с характерными клиническими фенотипами.

ССД-ассоциированные антитела обнаруживаются вместе с начальными симптомами ССД и не меняются в течение всего заболевания. Они сохраняются независимо от того, получает пациент лечение или нет. Также полагают, что циркуляция тех или иных аутоантител не связана с тяжестью или активностью ССД. У одного и того же пациента редко встречаются два ССД-ассоциированных аутоантитела и более.

Традиционным методом определения антител является непрямая иммунофлюоресценция на культуре человеческих клеток. Эта техника рекомендована в качестве первого скринингового метода, так как является высоко чувствительной и предоставляет информацию о титре антител и типе их свечения.

В последние десятилетия многие исследования подтверждают строгую ассоциацию между специфическими аутоантителами и уникальным клиническим фенотипом ССД. Тем не менее остается неясным, играют ли эти антитела прямую патогенетическую роль или просто служат маркерами частных проявлений болезни.

Недавние исследования позволили предположить возможную роль анти-Scl-70 в развитии ССД. В частности, эксперименты *in vivo* показали, что антитела пациентов с ССД могут стимулировать адгезию и активацию макрофагов, хотя весь путь патогенеза остается полностью неопределенным. В то же время иммунизация у мышей приводит к продуцированию антител, но не индуцирует развитие ССД [1].

Выявление иммунологических нарушений является новым направлением в ранней диагностике ССД. Так, специфические для ССД анти-Scl-70, анти-РНКП III и АЦА вошли в новые диагностические критерии ССД, предложенные Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Американской коллегией ревматологов (ACR); наличие этих аутоантител оценивается 3 баллами, тогда как для подтверждения диагноза ССД необходимо набрать 9 баллов [4, 5].

Таким образом, важность аутоантител трудно переоценить.

Целью нашей работы явилось определение частоты специфических аутоантител в когорте российских пациентов с ССД, изучение клинических ассоциаций выявленных антител.

Материал и методы

С 2012 по 2015 г. в исследование было включено 300 больных (58 мужчин и 242 женщины), соответствующих критериям ССД ACR/EULAR. Среди них не было пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), катетеризации правых отделов сердца не проводилось.

Все пациенты с ЛАГ наблюдались отдельно и не были включены в исследуемую группу.

Всем пациентам проводились общепринятые клинико-лабораторные исследования, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), исследовалась функция органов дыхания с определением диффузионной способности легких. Иммунологическое обследование: проводилось определение антинуклеарного фактора (АНФ) на HEp2-клетках методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immso (США; верхняя граница нормы <1/160); анти-Scl-70 (верхняя граница нормы 25,0 Ед/мл); АЦА (верхняя граница нормы 10,0 Ед/мл); анти-UI-RNP (верхняя граница нормы 25,0 Ед/мл) — с помощью коммерческих наборов реактивов Orgentec (Германия), анти-РНКП III (верхняя граница нормы 28,0 Ед/мл) — Medical & Biological Laboratories CO (Япония).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0, применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. Взаимосвязь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции Спирмена. Различия и связь признаков считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Подавляющее большинство больных были женского пола, среднего возраста, с умеренной длительностью заболевания. Преобладали пациенты с лимитированной формой (55,3%), 37,4% больных имели диффузную, 5,9% — перекрестную (overlap-синдром); <1% — висцеральную и ювенильную форму ССД. Более чем у половины пациентов отмечалось медленно прогрессирующее течение заболевания. Длительность заболевания в среднем составила $8,1 \pm 7,6$ года. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У всех больных клиническая картина заболевания была полисимптомной; помимо характерного поражения кожи имелись сосудистая патология, поражение суставов и внутренних органов (легких, сердца, желудочно-кишечного тракта), лабораторные изменения (главным образом, иммунные).

Были выявлены ССД-специфические аутоантитела, представленные в табл. 2.

У подавляющего большинства (83,8%) пациентов определялся АНФ. Наиболее часто из ССД-ассоциированных антител, приблизительно у половины пациентов, были выявлены анти-Scl-70. АЦА имели место лишь у 44 (14,6%) пациентов. Почти у 1/3 (26,7%) пациентов с достоверным диагнозом ССД при позитивности по АНФ ни АЦА, ни анти-Scl-70 не определялись. Сочетание позитив-

ности по АЦА и анти-Scl-70 было отмечено у трех пациентов с лимитированной ССД (одна из них — с ранней формой заболевания). Позитивными по анти-U1РНП были 26 (8,6%) больных. Среди них преобладали пациенты с лимитированной и перекрестной формами ССД.

Кроме того, в 5,5% случаев обнаружены анти-РНКП III. Они встречались преимущественно в группе пациентов с лимитированной формой ССД; лишь у одного

пациента, позитивного по анти-РНКП III, имелось диффузное поражение кожи, коррелирующее с выраженным интерстициальным поражением легких. Поражение почек в данной группе не отмечалось. Представляется интересным, что у пациентки с самым высоким уровнем данных антител (42 ЕД/мл) отмечалась ранняя форма заболевания, длительностью <3 лет, с лимитированным поражением кожи и стертым синдромом Рейно.

Клиническая характеристика пациентов с ССД в зависимости от вида аутоантител представлена на рисунке и в табл. 3.

Как видно из рисунка, основные клинические проявления ССД были ярко выражены в группе пациентов, позитивных по анти-Scl-70, за исключением таких признаков, как отек кистей, свойственный в основном ранней форме заболевания, и некрозы, преимущественно дигитальные, характеризующие прогрессирующее течение синдрома Рейно.

Выявленный тип аутоантител определял клиническую гетерогенность заболевания. Так, в группе, позитивной по анти-Scl-70, было отмечено преобладание фиброзирующих процессов в целом: более частое развитие диффузной индурации кожи и периартикулярных тканей, приводящее к формированию сгибательных контрактур кистей у подавляющего большинства пациентов. Почти в 70% случаев выявлялось интерстициальное поражение легких. Также в данной группе имело место тяжелое поражение сердца с нарушениями ритма и проводимости, включая развитие крупноочагового фиброза миокарда исключительно в группе больных ССД, ассоциированной с анти-Scl-70.

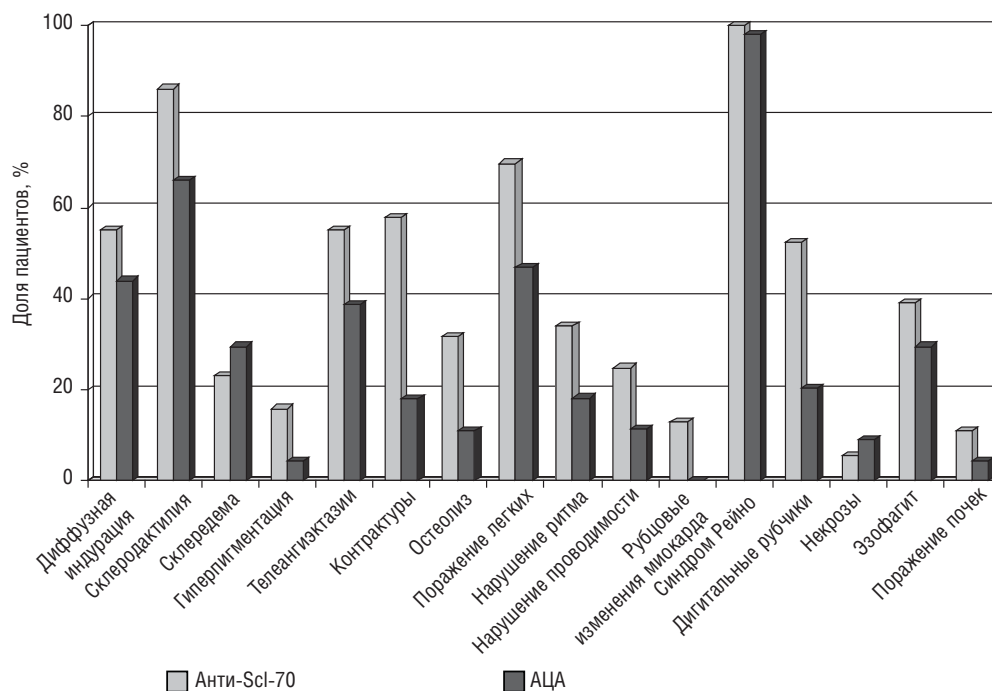
Кроме преобладающих фибротических процессов, были зарегистрированы тяжелые сосудистые нарушения. Синдром Рейно развивался в 100% наблюдений, носил прогрессирующий характер с развитием трофических нарушений и образованием дигитальных рубчиков более чем в 50% случаев.

Таблица 1 Общая характеристика больных ССД (n=300)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±δ	45,96±13,4
Пол, % женщин	81
Длительность ССД (от первого не-Рейно признака), годы, М±δ	8,1±7,6
Форма ССД, %:	
диффузная	37,4
лимитированная	55,3
перекрестная (overlap)	5,96
висцеральная	0,66
ювенильная	0,66
Течение ССД, %:	
медленно прогрессирующее	66
быстро прогрессирующее	34

Таблица 2 Спектр и частота обнаружения аутоантител у пациентов с ССД

Параметр	Число больных, n (%)
АНФ HEp2	253/300 (83,8)
АЦА	44/300 (14,6)
Анти-Scl-70	145/300 (48)
Анти-U1РНП	26/300 (8,6)
Анти-РНКП III	5/90 (5,5)
АЦА + анти-Scl-70	3/300 (1,0)



Клиническая характеристика пациентов с АЦА и анти-Scl-70

Таблица 3 Сравнительная клиническая характеристика пациентов с ССД в зависимости от вида аутоантител, n (%)

Клинические формы, параметры	Анти-Scl-70+ (n=145)	Нет данных	АЦА+ (n=44)	Нет данных	p
Суставы/сухожилия:					
сгибательные контрактуры	84 (57,9)	0	8 (18)	0	0,0000
acroosteoliz	46 (31,7)	0	5 (11)	0	0,077
Кожа:					
склередема	33 (23)	0	13 (29,5)	0	нд
склеродактилия	125 (86)	0	29 (66)	0	нд
индурация диффузная	80 (55)	0	3 (6,8)	0	0,0000
гиперпигментация	23 (15,9)	0	2 (4,5)	0	0,05
телеангиэктазии	80 (55)	0	17 (38,6)		
Легкие:					
рентгенография (фиброз)	101 (69,7)	15	21 (47)	3	0,077
компьютерная томография (фиброз)	98 (67,5)	37	12 (27)	17	0,0000
Сердце:					
нарушение проводимости	36 (24,8)	0	5 (11,4)	0	0,058
нарушение ритма	50 (34)	0	8 (18,2)	0	0,04
изменения на ЭКГ	12 (8,3)	0	0	0	0,049
рубцовые изменения	19 (13)	0	0	0	0,01
повышение СДЛА (ЭхоКГ) >25 мм рт. ст.	28 (19)	0	6 (13,6)	0	0,39
Сосудистые нарушения:					
синдром Рейно	145 (100)	0	43 (98)	0	нд
дигитальные рубчики	76 (52,4)	0	9 (20,5)	0	0,16
дигитальные некрозы	8 (5,5)	0	4 (9)	0	нд
Желудочно-кишечный тракт:					
поражение пищевода:		14		2	
неэрозивный эзофагит	57 (39)		13 (29,5)		нд
эрозивный эзофагит	8 (5,5)		2 (4,5)		
диарея	17 (11,7)	0	2 (4,5)		нд
Поражение почек:		0		0	0,199
нефропатия*	16 (11)		2 (4,5)		
хроническая почечная недостаточность	2 (1,4)		0/44		
склеродермическая почка (острый почечный криз)	5 (3)				

Примечание. нд – не достоверно. *Нефропатия – любые признаки почечной дисфункции (гипостенурия, микрогематурия, цилиндрурия, лейкоцитурия).

Группа больных, позитивных по АЦА, имела относительно доброкачественное течение заболевания. Она характеризовалась меньшей выраженностью поражения кожи и внутренних органов, хотя интерстициальное поражение легких было выявлено практически в половине случаев.

Среди клинических черт ССД, общих для обеих групп, отмечались акроостеолиз, отек кистей (выявленные приблизительно у 1/3 пациентов), телеангиэктазии, поражение желудочно-кишечного тракта и почек; повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ – у 10% больных.

Анти-Scl-70 значительно чаще выявлялись у пациентов с диффузным поражением кожи, в том числе и с диффузной гиперпигментацией, а также при наличии сгибательных контрактур кистей. Кроме того, эти антитела преобладали в группе пациентов с легочным фиброзом. Наличие анти-Scl-70 коррелировало и со склеродермической кардиопатией, главным образом с нарушением сердечного ритма и проводимости.

АЦА встречались в основном у пациентов с лимитированной формой заболевания. У пациентов с плотным отеком кистей анти-Scl-70 и АЦА встречались приблизительно с одинаковой частотой.

Не было выявлено ассоциации между позитивностью по анти-Scl-70 и АЦА и основными сосудистыми проявлениями, такими как синдром Рейно, дигитальные ишемические нарушения; а также легочной гипертензией, поражением желудочно-кишечного тракта и склеродермической нефропатией.

Обсуждение

По данным литературы, более чем у 90% пациентов с ССД выявляются антиядерные антитела [6–8]. И хотя их роль в патогенезе ССД остается недостаточно ясной, они часто связаны с клинической гетерогенностью, тяжестью и течением заболевания. Наиболее часто у больных с ССД выявляются АЦА, анти-Scl-70, реже – анти-РНКП III. Такие сывороточные антитела, как анти-Th/To; анти-U3РНП, анти-U1РНП, антитела к Ku (анти-Ku), анти-Pm-Scl, также встречаются при ССД и определяют ее клиническое многообразие. Так, анти-Th/To и анти-Pm-Scl ассоциируются с лимитированной формой, в то время как анти-U3РНП – с диффузной формой ССД. Кроме того, анти-Th/To и анти-U3РНП могут служить предикторами развития органных поражений, таких как легочный фиброз, ЛАГ и почечный криз. Другие антитела, такие как анти-Ku, анти-U1РНП, антитела к U11/R U12, в целом встречаются реже, но также могут определять клинический вариант ССД [9].

Известно, что на частоту различных ССД-связанных антител и клиническую картину ССД может оказывать влияние этническая принадлежность пациентов.

В мировой литературе сохраняется интерес к изучению значимости данных антител, их связи с классификационными формами ССД, популяционными особенностями заболевания. Эта работа проводится в рамках регистров и когортных исследований, в которых анализируются региональные и этнические различия основных клинических форм и аутоантител. К настоящему времени действуют

многие национальные регистры, данные некоторых из них приведены в табл. 4 [3, 10–13].

Все национальные когорты имеют ряд особенностей по распространенности клинических форм болезни, частоте специфических ССД-ассоциированных аутоантител.

Так, диффузная форма ССД преобладает в Италии, Китае, Австралии (причем среди «белых» австралийцев), а также среди «белого» населения США [9, 10, 12]. Диффузная форма в российской когорте встречалась реже, у 37% пациентов; преобладающей была лимитированная склеродермия, что составило более половины (55%) случаев заболевания. Сопоставимые с российскими данные получены и в когорте немецких пациентов с ССД, где лимитированная склеродермия встречалась у половины заболевших, а диффузная форма составила чуть более 1/3 случаев.

Несмотря на широкий спектр иммунологических нарушений, классическими аутоантителами, ассоциированными с ССД, считаются АЦА и анти-Scl-70.

Высокий уровень анти-Scl-70 при ССД выявлялся у подавляющего большинства (до 80%) этнического населения США и Австралии. В российской когорте эти аутоантитела встречались более чем у половины (59,9%) пациентов с ССД. В ряде стран наиболее распространенными были АЦА. У «белых» австралийцев они выявлялись в 51% случаев; среди «белого» населения США, а также Дании и Греции — более чем в 30%. В нашем исследовании АЦА встречались относительно редко (в 14,6% случаев). Наши результаты совпадали с бразильской и китайской когортами пациентов.

Таким образом, российские пациенты по клиническим формам были сопоставимы с немецкими, а по частоте основных аутоантител — с китайскими и бразильскими регистрами.

Известно, что иммунологический профиль коррелирует с клинической картиной, течением и прогнозом заболевания [14–16].

Так, АЦА ассоциируются преимущественно с лимитированным поражением кожи и изолированной легочной гипертензией, в то время как анти-Scl-70 связаны с диф-

фузным характером кожного синдрома и легочным фиброзом. АЦА являются также предиктором относительно благоприятного, а анти-Scl-70 — неблагоприятного течения и исхода ССД.

Несмотря на превалирование лимитированной формы ССД в нашей группе, наиболее часто выявлялись анти-Scl-70, которые имелись практически у половины пациентов, в то время как АЦА обнаружены всего лишь у 14,6% больных, т. е. не было строгого соответствия серологического профиля и клинического фенотипа заболевания, что тоже можно отнести к особенностям когорты.

Сочетание анти-Scl-70 и АЦА у одного пациента встречается крайне редко. Так, в европейской когорте EUSTAR из 5323 пациентов подобная ассоциация была выявлена у 28 (0,52%) человек [17]. Среди этих больных была и одна пациентка из исследуемой нами российской группы. Среди всех обследованных 300 пациентов с ССД ассоциация обоих антител выявлена в 1% случаев (у 3 человек). У всех этих пациентов была лимитированная форма ССД, в то время как по данным мировой литературы подобное сочетание антител коррелирует с диффузным характером патологического процесса.

Отсутствие аутоантител у больных ССД, согласно данным литературы, также встречается редко и может ассоциироваться с менее выраженной симптоматикой и лучшим прогнозом [9, 17, 18]. Так, по данным большого когортного канадского исследования, среди 874 пациентов негативными по аутоантителам были 15 (1,7%) человек. В немецкой группе аутоантитела отсутствовали у 38 (4,4%) из 853 больных. А в международной базе EUSTAR доля таких пациентов составила 8% от 5378 человек. У пациентов были отмечены менее выраженные сосудистые нарушения, такие как синдром Рейно и дистальные язвы, реже регистрировалась ЛАГ, но в то же время сгибательные контрактуры формировались чаще. В исследуемой российской когорте доля пациентов, негативных по аутоантителам, оказалась достаточно большой и составила почти 1/3 (26,7%). Эта подгруппа характеризовалась в целом относительно медленным прогрессированием и меньшей выраженностью симптоматики; воз-

Таблица 4 Региональные и этнические различия частоты основных клинических форм и аутоантител при ССД, %

Страна	ССД		АЦА	Анти-Scl-70
	диффузная	лимитированная		
США:	50	50	22	26
афроамериканцы	30	70	14	18,4
«белые»	69	31	35	18,6
индейцы чокто	8	92	—	83
Австралия:				
«белые» австралийцы	85	15	51	26
не «белые»	0	100	2	76
Южная Африка (чернокожие)	29	65	0	—
Дания	—	—	36	14
Италия	90	10	—	—
Греция	49	45	34	34
Бразилия	44,2	44,6	14,4	19,7
Германия	31,6	48,2	—	—
Китай (n=419)	59,7	40,3	13,4	59,9
Москва, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (n=300)	37	55	14,6	48

можно, это связано с тем, что в данной работе оценивались только четыре наиболее специфичных для ССД аутоантитела.

Анти-UIРНП в нашем наблюдении в общей когорте встречались преимущественно у пациентов с лимитированной и перекрестной формами ССД, всего в 8,6% случаев. При этом они были обнаружены почти у каждого четвертого в группе анти-Scl-70- и АЦА-негативных пациентов. Данное наблюдение заслуживает дальнейшего изучения.

Анти-РНКП III в нашем исследовании выявлены у незначительного числа пациентов с ССД (5%), что соответствует данным литературы [7, 19]. Однако хочется отметить, что, вопреки распространенному мнению, наличие этих антител не коррелировало с тяжелой почечной патологией и диффузным поражением кожи. Напротив, среди больных, позитивных по анти-РНКП III, преобладали пациенты с лимитированной формой ССД, некоторые — с ранней формой и небольшой длительностью болезни, преимущественно с периферической симптоматикой без выраженного органного поражения. Для более детальной характеристики этого варианта болезни требуется дальнейшее изучение данной когорты пациентов.

Таким образом, особенностями российской когорты являются преобладание лимитированной формы заболева-

ния и частое выявление анти-Scl-70 как при диффузной, так и при лимитированной форме ССД. Выявленные ассоциации отражают, в целом, тенденции развития заболевания, представленные в литературе. Однако отсутствие описанных другими авторами корреляций анти-Scl-70 с быстрым прогрессированием патологического процесса и патологией почек, а также выявление данного типа антител в группах пациентов с лимитированной формой ССД, с медленным прогрессированием, вероятно, могут быть связаны с геоэпидемиологическими особенностями российской когорты.

Изучение ССД-ассоциированных антител может иметь значение для мониторинга, лучшего понимания прогноза и терапии данной категории больных.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
2. Kuwana M, Gabrielli A. Autoantibodies, autoimmunity. In: Hachulla E, Czirjak L, editors. EULAR Textbook on systemic sclerosis. London: BMJ; 2013. P. 88-96.
3. Mayes MD, Reveille JD. In: Clements PJ, Furst DE, editors. Systemic sclerosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2004. P. 1-17.
4. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90.
5. Jordan S, Maurer B, Distler O. Performance of the new EULAR /ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:60.
6. Hamaguchi Y. Autoantibodies and their clinical characteristics in systemic sclerosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2013;36(3):139-47. doi: 10.2177/jsci.36.139
7. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013;12:340-54. doi:10.1016/j.autrev.2012.05.011
8. Mierau R, Genth E. [Scleroderma associated autoantibodies - clinical and diagnostic relevance]. *Z Rheumatol*. 2006 Jul;65(4):279-84 (In Germ.). doi: 10.1007/s00393-006-0067-y
9. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010 Jan;37(1):42-53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x
10. Galluccio F, Walker U, Nihtyaova S, et al. Registries in systemic sclerosis: a worldwide experience. *Rheumatology*. 2011;50:60-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep355
11. Andrade LEC, Bortoluzzo AB, Bica BEG, et al. Immunological profile in systemic sclerosis: analysis of 1139 Brazilian patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 11:198.
12. Wang J, Assassi S, Guo G, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort. *Autoimmun Rev*. 2013 Jan;12(3):340-54. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011. Epub 2012 Jun 25.
13. Morozzi G, Bellisai F, Fineschi I, et al. Prevalence of anti-histone antibodies, their clinical significance and correlation with other autoantibodies in a cohort of Italian scleroderma patients. *Auto Immun Highlights*. 2011 Mar 23;2(1):29-33. doi: 10.1007/s13317-011-0015-y. eCollection 2011.
14. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Ljutic D, et al. The level of anti-topoisomerase I antibodies correlates with the severity of metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 11:221.
15. Respicco GR, Malhotra A, et al. Autoantibodies as risk factors for malignancy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 11:222.
16. Boin A, Rosen A. Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:165-72. doi: 10.1007/s11926-007-0012-3
17. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al., EUSTAR Co-authors. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group database. *Ann Rheum Dis*. Epub 2007 Feb 1. doi: 10.1136/ard.2006.062901
18. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010;37:42-53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x
19. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology (Oxf)*. 2009;48(23):1570-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep290

Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом

Четина Е.В.¹, Маркова Г.А.¹, Таскина Е.А.¹, Шарапова Е.П.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Алексеева Л.И.¹, Коломацкий В.В.¹, Макаров М.А.¹, Логунов А.Л.¹, Макаров С.А.¹, Кузин А.Н.²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Бюро 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 21.05.15

Цель — изучение механизмов, определяющих уровень боли, на основании анализа профилей экспрессии генов, участвующих в деструкции суставного хряща, воспалении и регуляции метаболизма в крови больных остеоартрозом (ОА) с разными уровнями экспрессии гена *mTOR* (Mammalian Target Of Rapamycin) и на разных стадиях заболевания.

Материал и методы. Работа проведена на образцах периферической крови 47 амбулаторных больных ОА; 21 больного с поздней стадией ОА, госпитализированного для эндопротезирования коленного сустава, и 27 здоровых людей, составивших контрольную группу (средний возраст — 60,0±7,1; 56,6±8,9 и 58,6±8,3 года соответственно), а также образцов суставного хряща, полученных при оперативном лечении у 21 больного ОА и при аутопсии у 14 здоровых ранее лиц (средний возраст — 38,2±4,3 года), погибших в результате травмы. Состояние больных оценивали по данным клинического, рентгенологического, ультразвукового и денситометрического исследования. Общую РНК выделяли из крови и после обратной транскрипции использовали для определения уровня экспрессии генов в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. В подгруппе с низкой экспрессией гена *mTOR* экспрессия всех исследованных генов оказалась на уровне контроля, за исключением гена матриксной металлопротеиназы 9 (*ММР9*), экспрессия которого была значительно выше. У больных с высокой экспрессией гена *mTOR* и больных на поздней стадии ОА экспрессия всех исследованных генов была значительно выше, чем в контроле. Обнаружена положительная корреляция экспрессии генов трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (*ТРФ $\beta 1$* ; $r=0,594$; $p=0,005$) и катепсина К ($r=0,595$; $p=0,003$) в крови и суставном хряще больных ОА на поздней стадии заболевания.

Заключение. Разные уровни боли у больных ОА с разными уровнями экспрессии гена *mTOR* могут быть связаны с соотношением экспрессии генов *ММР9* и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (*ТИМПИ*), избыточной или недостаточной активностью гена *mTOR*, а также с экспрессией факторов роста — ТРФ $\beta 1$ и сосудистого эндотелиального фактора роста, участвующих в процессах регенерации тканей.

Ключевые слова: остеоартроз; боль; экспрессия генов; кровь; *mTOR*; *ММР9*; *ТИМПИ*.

Для ссылки: Четина ЕВ, Маркова ГА, Таскина ЕА и др. Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):424-431.

MOLECULAR MECHANISMS OF PAIN REGULATION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Chetina E.V.¹, Markova G.A.¹, Taskina E.A.¹, Sharapova E.P.¹, Kashevarova N.G.¹, Alekseeva L.I.¹, Kolomatsky V.V.¹, Makarov M.A.¹, Logunov A.L.¹, Makarov S.A.¹, Kuzin A.N.²

Objective: to study the mechanisms determining the level of pain on the basis of an analysis of the expression profiles of the genes involved in joint destruction, inflammation, and metabolic regulation in the blood of patients with osteoarthritis (OA) with different expression levels of the Mammalian Target Of Rapamycin (*mTOR*) gene and at different disease stages.

Material and methods. Peripheral blood samples from 47 outpatients with OA, from 21 late-stage OA patients admitted to hospital for endoprosthetic knee joint replacement, and from 27 healthy individuals who formed a control group (mean age, 60.0±7.1, 56.6±8.9, and 58.6±8.3 years, respectively), as well as articular cartilage samples obtained intra-operatively from 21 patients with OA and at autopsy from previously healthy people (mean age, 38.2±4.3 years) who had died from trauma, were examined. Clinical, radiographic, ultrasound, and densitometric examination was performed. Total RNA was isolated from blood and after reverse transcription it was used to estimate gene expression levels in real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. In the low *mTOR* gene expression subgroup, the expression of all the study genes proved to be at the control level, except the matrix metalloproteinase 9 (*MMP9*) gene, the expression of which was significantly higher. In the patients with a high expression of the *mTOR* gene and in those with late-stage OA, the expression of all the study genes was much higher than in the control group. There was a positive correlation of the gene expression of the transforming growth factor $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) ($r = 0.594$; $p = 0.005$) and cathepsin K ($r = 0.595$; $p = 0.003$) in the blood and articular cartilage of patients with late-stage OA.

Conclusion. The different levels of pain in OA patients with different expression levels of the *mTOR* gene may be associated with the expression ratio of the genes *MMP9* and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (*TIMP1*), the excessive or insufficient activity of the *mTOR* gene, and the expression of the growth factors TGF- $\beta 1$ and vascular endothelial growth factor, which are involved in the processes of tissue regeneration.

Key words: osteoarthritis; pain; gene expression; blood; *mTOR*; *MMP9*; *TIMP1*.

For reference: Chetina EV, Markova GA, Taskina EA, et al. Molecular mechanisms for pain regulation in patients with osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):424-431 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-424-431>

Остеоартроз (ОА) является распространенным заболеванием соединительной ткани, при котором происходит разрушение су-

ставного хряща [1, 2]. Одна из гипотез объясняет развитие патологического процесса в хрящевой ткани при ОА нарушением ба-

ланса анаболических и катаболических процессов с преобладанием последних. Кроме того, разрушению хряща способствует активация протеиназ матрикса вследствие усиленной продукции цитокинов: интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) а также фактора некроза опухоли α (ФНО α) и нарушение баланса концентраций протеаза/ингибитор, что приводит к усилению активности матриксных металлопротеиназ (ММП) [3]. Помимо этого при ОА происходит нарушение равновесия пролиферации и апоптоза хондроцитов [4–7].

Боль при ОА является основным клиническим симптомом, ограничивающим трудоспособность. Хотя боль в коленных суставах усиливается по мере увеличения их рентгенологических изменений, в большинстве исследований отмечается, что тяжесть нарушений, выявляемых при рентгенографии, не коррелирует с интенсивностью боли у отдельных больных, поскольку она может быть связана с разрушением субхондральной кости, повреждением костного мозга или разрывами мениска, а также внесуставными факторами [8, 9]. Кроме того, отмечалось, что боль при ОА может быть обусловлена синовитом, который связан с секрецией провоспалительных цитокинов [10–12] и нейрогенным воспалением, обусловленным локальным высвобождением в полость сустава из афферентных нейронов нейропептидов (нейрогенных факторов), таких как субстанция P и пептид кальцитонинового гена [13]. Боль также может включать нейропатический компонент, формирующийся вследствие повреждения нервных окончаний соматосенсорной нервной системы [14, 15]. Поскольку суставы иннервируются периферической нервной системой, ноцицепторы могут активироваться сигналами из окружающей среды. Связь движения с болью обусловлена вкладом центральной нервной системы [11, 16].

Однако, несмотря на различные источники боли, на молекулярном уровне она ассоциируется с экспрессией генов, участвующих в развитии воспалительной реакции, разрушении внеклеточного матрикса (ВКМ), а также в выработке регуляторных факторов роста. Возникновение боли во многом определяется продукцией хондроцитами цитокинов, таких как ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6 и фактора роста нервов (ФРН), которые участвуют в разрушении хряща и индуцируют гипералгезию. В частности, показано, что повышение экспрессии цитокинов ИЛ1 β [17] и циклооксигеназ (ЦОГ) 1 и 2 [18, 19] приводило к деградации хряща, экспрессии ММП9, ММП2, катепсина K и S [20–22] и усилению боли. В свою очередь, ФНО α способен непосредственно активировать сенсорные нейроны через собственные рецепторы и инициировать каскад провоспалительных реакций с образованием ИЛ [23]. Вместе с тем наблюдалась и обратная зависимость, поскольку подавление боли ребамипидом или коэнзимом Q10 уменьшало разрушение хряща, подавляя экспрессию ММП13, ИЛ1 β , ИЛ6 при экспериментальном ОА и снижало экспрессию ММП1, ММП3, ММП13 и агреканызы ADAMTS5 в хондроцитах больных ОА [24, 25].

С другой стороны, в условиях повреждения ткани и воспаления возникает дисбаланс динамического равновесия между ММП и регулируемыми их активностью тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), снижение их относительной концентрации может при-

водить к усилению боли [21, 26–28]. Напротив, инфузия ТИМП приводила к уменьшению боли в опытах на животных [27].

Поскольку на молекулярном уровне боль ассоциируется с экспрессией генов, участвующих в развитии воспаления и разрушении ВКМ, она тесно связана с нарушениями основных метаболических путей, и прежде всего — регулируемых *mTOR* (Mammalian Target Of Rapamycin), который является главным регулятором центральной и периферической болевой чувствительности [29, 30]. Усиление боли отмечается как при повышенной, так и при пониженной экспрессии *mTOR* [17, 31]. Так, введение ингибитора *mTOR* рапамицина непосредственно в мозг может облегчать хроническую боль [32]. С другой стороны, избыточное ингибирование *mTORC1* активирует ERK (extracellular signal-regulated kinase) сигнальный путь в сенсорных нейронах и приводит к усилению боли [31]. Недавние исследования показали, что пластичность периферической боли опосредуется *mTORC1* и MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнальными путями. Более того, стимулирование сигнального пути AMPK (АМФ-активируемой протеин киназы) приводит к ингибированию обоих сигнальных путей и снимает боль [31, 33].

Кроме того, недавно показано, что активация ФРН, который, как известно, участвует в развитии болевых ощущений при ОА, может индуцироваться трансформирующим ростовым фактором β 1 (ТРФ β 1) посредством ALK5-Smad2/3 сигнального пути [34]. В этом случае боль может быть связана с разрушением матрикса суставного хряща и высвобождением локализованного в матриксе ТРФ β 1. Однако другие исследования показывают, что повышение экспрессии ТРФ β 1 может также приводить к снижению болевых ощущений за счет активации регенеративных процессов [35–38].

Ангиогенез — процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани — также может участвовать в формировании боли, поскольку рост кровеносных сосудов и сенсорных нейронов является интегративным процессом [39]. Повышение активности ангиогенеза у больных ОА наблюдали при росте остеофитов [40], в суставном хряще [28], синовии [41] и мениске [42]. Проангиогенными факторами, которые продуцируются хондроцитами, синовиоцитами, а также в субхондральной кости и костном мозге, внутри сустава, при ОА являются простагландины, окись азота, цитокины, хемокины и факторы роста, ключевым из которых является сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) [39]. При этом суставной хрящ при ОА менее устойчив к ангиогенезу в связи с потерей протеогликанов, синтезом коллагенов типов I и X вокруг врастающих сосудов, что представляет собой фенотипический сдвиг от хряща к костеобразованию после прорастания сосудов [43]. Кроме того, неоваскуляризация связана с появлением боли при ОА, потому что сопровождается иннервацией сенсорными нейронами [39]. С другой стороны, исследования на животных показали, что, помимо снабжения кислородом и метаболитами тканей сустава при ОА [44], СЭФР может участвовать в процессе их репарации [45].

Ранее мы сообщали, что больные ОА не являются однородной группой. Их можно разделить на подгруппы в соответствии с экспрессией гена *mTOR* — главного

регулятора клеточного роста и пролиферации [46, 47]. Низкая экспрессия (НЭ) этого гена в крови больных ОА ассоциировалась с более высокими показателями боли по сравнению с больными, имеющими высокую его экспрессию (ВЭ). В то же время ВЭ *mTOR* в крови больных ОА сопровождалась более частым развитием синовита и высокой экспрессией провоспалительных цитокинов, а профили экспрессии исследованных генов данных больных были сходны с таковыми у больных ОА на поздней стадии заболевания перед хирургическим лечением. Однако молекулярные механизмы, обуславливающие различия интенсивности боли у больных ОА, имеющих разные уровни экспрессии гена *mTOR*, неясны.

Поскольку интенсивность боли, так же как экспрессия *mTOR*, регулируется ростовыми факторами и связана с экспрессией провоспалительных цитокинов и протеаз, целью данного исследования было изучение экспрессии генов, участвующих в вышеперечисленных процессах, у больных ОА с разными уровнями экспрессии гена *mTOR* и на разных стадиях заболевания.

Материал и методы

Пациенты. Контрольная группа состояла из 27 здоровых женщин в постменопаузе, сравнимых по возрасту с амбулаторными больными ОА (средний возраст $58,6 \pm 8,3$ года, от 42 до 74 лет). Критериями исключения для контрольных лиц были боль в коленных суставах, крепитация, низкая минеральная плотность кости (МПК; Т-критерий $< -2,5$ SD). Контрольным лицам проводили анализ крови, включая исследование гематологических и биохимических параметров, а также денситометрию позвоночника и бедренной кости.

Первая амбулаторная группа больных состояла из 47 неродственных между собой женщин в постменопаузе, с первичным ОА коленного сустава (средний возраст $60 \pm 7,1$ года, от 47 до 74 лет). Больные имели II–IV рентгенологическую стадию заболевания по Келлгрену–Лоренсу, средние уровни боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; 40–70 мм) и нормальную МПК. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП; см. таблицу): мелоксикамом (15 мг в день), нимесулидом (200 мг в день) или ацеклофенаком

Демографическая и клиническая характеристика амбулаторных больных ОА

Показатель	Подгруппа		p
	НЭ <i>mTOR</i> (n=15)	ВЭ <i>mTOR</i> (n=32)	
Возраст, годы	60,7±6,7	60,3±6,9	0,86
Длительность заболевания, годы	12,0±8,8	11,2±10,3	0,80
ИМТ, кг/м ²	35,6±5,4	32,3±5,4	0,06
Длительность менопаузы, годы	11,4±6,4	12,3±7,2	0,69
Рентгенологическая стадия, n (%):			
II	7 (46,6)	22 (68)	0,15
III	6 (40)	6 (18,7)	0,16
IV	2 (13,4)	4 (12,5)	0,93
СОЭ, мм/ч	13,1±8,8	11,7±6,6	0,55
Индекс WOMAC, мм	1202±285	1102±309	0,29
Боль при спуске	64,6±15,7	58,8±17,7	0,28
Боль при подъеме	62,1±16,1	57,0±17,9	0,35
Боль в начале движения	51,8±12,3	48,9±22,6	0,64
Боль в покое	35,0±20,3	31,8±15,8	0,55
Боль при ходьбе	59,2±12,5	49,6±10,5	0,009*
Боль стоя	62,5±13,0	50,8±16,4	0,02*
Боль ночью	28,8±19,4	35,6±23,4	0,34
Общая боль	364,2±82,0	332,4±93,7	0,26
Общая скованность	101,3±25,7	75,0±27,0	0,003*
Общая физическая функция	737,4±217,6	695,0±229,8	0,55
Узелки Гебердена, n (%)	12 (80,0)	19 (59,0)	0,08
Узелки Бушара, n (%)	4 (27,0)	6 (18,7)	0,26
Синовит, n (%)	3 (20)	20 (62,5)	0,004*
МПК, г/см ² :			
позвоночник (L _{1-IV})	0,916±0,1	0,960±0,1	0,35
шейка бедра	0,843±0,1	0,795±0,1	0,16
бедро в целом	0,981±0,1	0,884±0,1	0,01*
Противовоспалительная терапия, n (%):			
мелоксикам	8 (53)	23 (72)	0,20
нимесулид	4 (27)	7 (22)	0,70
ацеклофенак	0	2 (6)	–
ничего	3 (20)	0	–
Хондроитина сульфат, n (%)	9 (60)	7 (22)	0,01*
Хондроитина сульфат+ глюкозамина сульфат, n (%)	6 (40)	25 (78)	0,01*

Примечание. Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано иное. ИМТ – индекс массы тела.

(200 мг в день). Пациенты также принимали хондроитина сульфат (1 г в день) с глюкозамина сульфатом (1 г в день) или без него.

Кроме того, обследовали кровь 21 женщины в постменопаузе с поздней стадией ОА перед эндопротезированием коленных суставов (средний возраст $56,6 \pm 8,9$ года, от 49 лет до 71 года). При проведении операции у этих больных был получен суставной хрящ для исследования экспрессии генов. Все больные данной подгруппы имели III или IV рентгенологическую стадию заболевания, испытывали сильную боль и хромали.

Все обследованные больные соответствовали критериям ОА Американской коллегии ревматологов (ACR) [48]. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике, от всех обследованных больных получено информированное согласие.

Критериями исключения для больных ОА и здоровых лиц были ревматоидный артрит, вторичный артроз, связанный с реактивным артритом, системные воспалительные суставные заболевания, подагра, псевдоподагра, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, хроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона, первичный синовиальный хондрохроматоз, хондрокальциноз, асептический некроз головки бедра или костей голени, хирургические операции на коленном суставе, любые нарушения метаболизма кости, заболевания почек, сахарный диабет 1-го и 2-го типа и другие эндокринные заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия, сосудистая недостаточность, язва желудка или двенадцатиперстной кишки, кровотечения и тромбозы. Женщины, которые принимали эстроген, прогестерон, глюкокортикоиды, бисфосфонаты или альфакальцитрол, также были исключены.

Суставной хрящ. Суставной хрящ снимали с дистальной части мыщелка бедренной кости удаленного при эндопротезировании коленного сустава у больных с поздней стадией ОА (средний возраст $56,6 \pm 8,9$ года, от 49 лет до 71 года), а также при аутопсии трупов 14 ранее здоровых лиц, погибших в результате травмы (средний возраст $38,2 \pm 4,3$ года, от 29 лет до 51 года) не более чем через 12 ч после смерти. Они не получали химиотерапию, не имели диабета или сосудистой недостаточности.

Хрящ срезали полностью до субхондральной кости и использовали для анализа экспрессии генов.

Клиническое и инструментальное исследование. Стадию заболевания определяли по данным рентгенографии коленных суставов в соответствии с классификацией Келлгрена–Лоуренса [49]. Интенсивность боли и функциональный статус оценивали по WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index) [50]. Синовит регистрировали по данным анамнеза и ультразвукового исследования (УЗИ) коленных суставов. УЗИ коленных суставов проводилось на приборе Voluson station (GE Medical Systems, Kretztechnik GMBH & Co OHG, Zipf, Австрия) с мультимодальным линейным зондом 4–13 МГц. Наличие синовита оценивали в соответствии с инструкциями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [51].

Измерение МПК позвоночника (L_{1-IV}) и проксимального отдела бедра проводили с помощью рентгеновской абсорбциометрии на приборе QDR-4500w (Hologic, США). Диагноз остеопороза основывался на рекомендациях Всемирной организации здравоохране-

ния [52]: Т-критерий $< -2,5$ SD. Никто из обследованных лиц не имел остеопороза.

Выделение РНК, реакция обратной транскрипции и полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Из собранных образцов цельной крови и хряща коленного сустава выделена общая РНК, которая переведена в кДНК посредством реакции обратной транскрипции (ОТ), как описано ранее [46].

Посредством количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в образцах периферической крови и хряща проведена оценка уровней экспрессии генов больных ОА по сравнению с нормальным контролем, как описано ранее [46]. Использовали готовые праймеры и зонды TaqMan (Applied Biosystems Int., США): *mTOR* (Hs00234522_m1), *TRFβ1* (Hs99999918_m1), *СЭФР* (Hs00173626_m1), *ММП9* (Hs00174128_m1), *ТИМП1* (Hs00171558_m1), катепсин К (Hs00166156_m1), *ЦОГ2* (Hs00153133_m1), *ИЛ1β* (Hs00174097_m1), *ФНОα* (Hs00174128_m1). I-Actin использовали в качестве гена домашнего хозяйства. Количественную оценку уровней мРНК проводили на приборе 7300 (Applied Biosystems Int., США), как описано ранее [46]. В системе ПЦР в режиме реального времени относительная экспрессия каждого гена рассчитывается по сравнению с контролем, который равен 1.

Статистический анализ. Тест на нормальность Колмогорова–Смирнова показал, что данные распределены в соответствии с кривой распределения Гаусса. Поэтому для статистической обработки использовали непарный t-тест Стьюдента и корреляционный анализ по Пирсону. Количественные данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). При $p < 0,05$ различия считались достоверными. Статистически значимые различия по сравнению с контролем отмечены звездочкой (*), между отдельными подгруппами больных – знаком (#).

Результаты

Клиническая характеристика амбулаторных больных остеоартрозом. У 29 из 47 амбулаторных больных была II, у 12 – III и у 6 – IV стадия ОА. Средняя продолжительность болезни составляла $11,6 \pm 9,5$ года (от 1 года до 30 лет). Большинство больных имели узелки Гебердена и высокий ИМТ (от 20,5 до 45,9). Все больные имели нормальную МПК. Интенсивность боли по WOMAC не превышала 65 мм, скованность составляла в среднем $83,4 \pm 25,8$ (от 20 до 126 мм). Синовит в коленном суставе по данным УЗИ обнаружен у 48,9% больных ОА.

Амбулаторные больные ОА были разделены на две подгруппы: с НЭ и ВЭ гена *mTOR* [46, 47]. При НЭ гена *mTOR* отмечалась значительно более сильная боль при ходьбе и стоя и более значительная скованность, чем при ВЭ *mTOR* (см. таблицу). При ВЭ гена *mTOR* узелки Гебердена встречались реже, чаще выявлялся синовит, МПК бедренной кости и шейки бедра была меньше и отмечались более сильные ночные боли, чем при НЭ.

II стадия ОА в подгруппе ВЭ гена *mTOR* встречалась несколько чаще, а III – несколько реже, чем в подгруппе НЭ гена *mTOR*. Однако эти различия недостоверны.

Большинство больных (31 из 47) обеих подгрупп принимали мелоксикам, тогда как 11 из 47 больных назначался нимесулид. Только двое больных с ВЭ гена *mTOR* полу-

чали ацеклофенак, а трое больных с НЭ гена *mTOR* не нуждались в НПВП. Хондроитина сульфат в сочетании с глюкозамином или без него получали больные обеих подгрупп, но значительно больше больных подгруппы с ВЭ гена *mTOR* принимали хондроитина сульфат с глюкозамином по сравнению с подгруппой НЭ *mTOR*.

Экспрессия генов протеаз и ингибитора металлопротеиназ в крови больных остеоартрозом. В подгруппе больных ОА с НЭ гена *mTOR* экспрессия гена *катепсина К*, который имеет коллагеназную активность и способен расщеплять коллаген [53], и *ТИМП1* была не выше, чем у здоровых людей (рис. 1). Напротив, экспрессия *ММП9* оказалась значительно ($p<0,05$) выше контроля. При ВЭ гена *mTOR*, а также на поздней стадии заболевания (ES) экспрессия протеаз и *ТИМП1* значительно ($p<0,05$) повышена. Вместе с тем при ВЭ *mTOR* экспрессия генов *ТИМП1* ($p=0,001$) и *катепсина К* ($p=0,001$) была значительно выше, чем на поздней стадии ОА.

Экспрессия генов провоспалительных факторов в крови больных остеоартрозом. Экспрессия *ИЛ1 β* и *ЦОГ2* в подгруппе больных с НЭ гена *mTOR* существенно не отлича-

лась от нормы, а у амбулаторных больных с ВЭ гена *mTOR* и у больных на поздней стадии ОА экспрессия *ЦОГ2* значительно превышала норму (см. рис. 1). Кроме того, при ВЭ гена *mTOR* экспрессия *ИЛ1 β* была значительно выше, чем на поздней стадии ОА ($p=0,015$).

Экспрессия генов ростовых факторов в крови больных остеоартрозом. Экспрессия *ТРФ β 1* и *СЭФР* в подгруппе больных с НЭ гена *mTOR* не превышала норму, а у амбулаторных больных с ВЭ гена *mTOR* и у больных на поздней стадии ОА она была значительно выше, чем у здоровых лиц (см. рис. 1).

Профили экспрессии генов *mTOR* и *АМПК* в исследуемых подгруппах больных ОА приводятся для сравнения, хотя эти данные были опубликованы ранее [46, 47, 54].

Анализ корреляции экспрессии генов в крови и суставном хряще больных остеоартрозом на поздней стадии заболевания. Анализ экспрессии генов *катепсина К*, *ММП9*, *ТРФ β 1* и *ИЛ1 β* в крови и суставном хряще больных ОА на поздней стадии показал наличие положительной корреляции только в случае *ТРФ β 1* ($r=0,594$; $p=0,005$) и *катепсина К* ($r=0,595$; $p=0,003$; рис. 2).

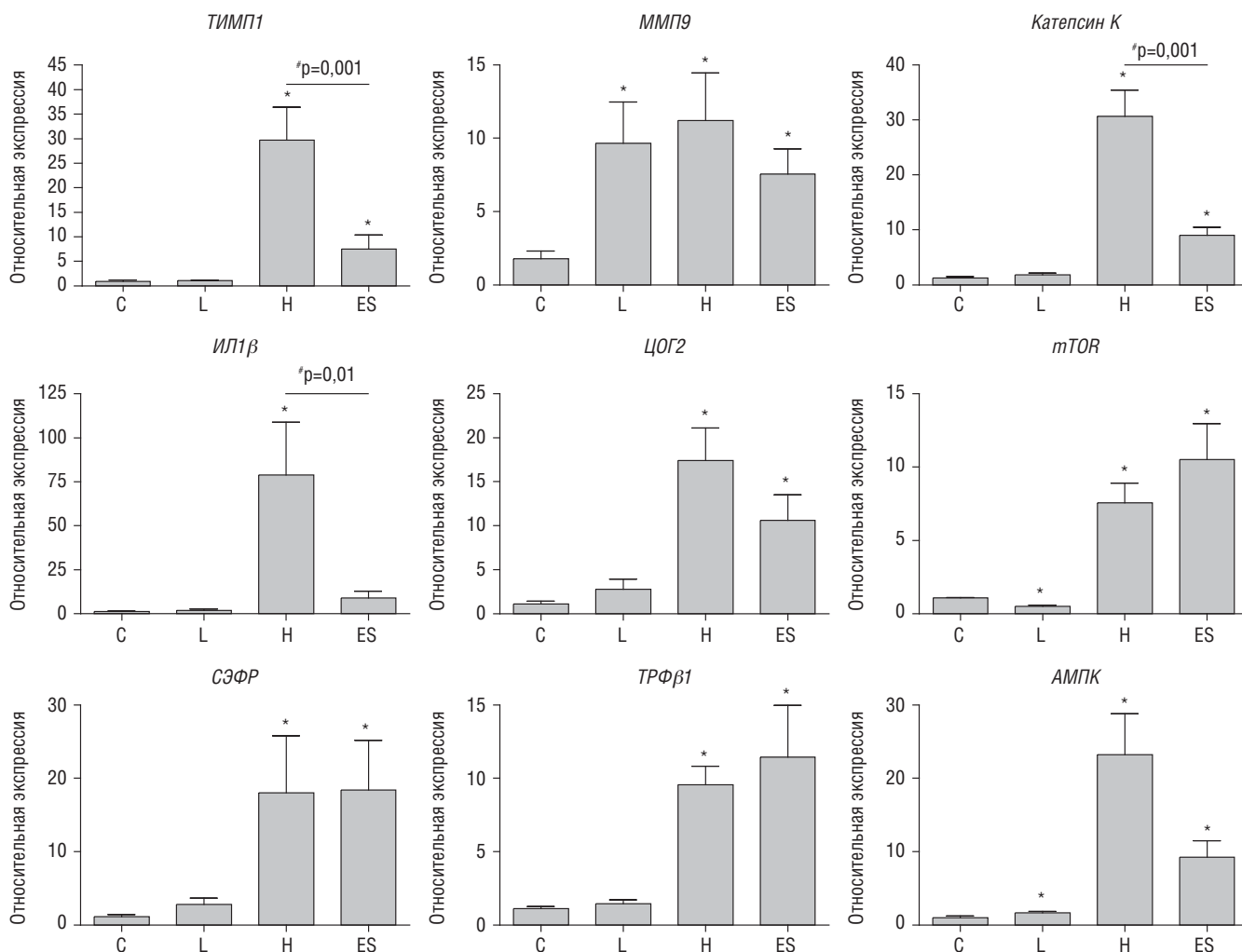


Рис. 1. Относительная экспрессия генов, обуславливающих деструкцию сустава, воспаление и метаболические процессы, связанные с регенерацией тканей в крови больных ОА, имеющих разные уровни экспрессии гена *mTOR* и больных ОА на поздней стадии заболевания. L – подгруппа больных с НЭ гена *mTOR*; H – подгруппа больных с ВЭ гена *mTOR*; ES – больные ОА на поздней стадии заболевания, C – контроль. Статистически значимые различия по сравнению с контролем отмечены звездочкой (*), между отдельными подгруппами больных – знаком (#)

Обсуждение

Исследование профилей экспрессии генов, участвующих в деструкции ВКМ, ингибитора этой деструкции, провоспалительных цитокинов и факторов роста в крови, проведенное в настоящей работе, позволяет прояснить некоторые аспекты регуляции боли у больных ОА. Так, в подгруппе больных с НЭ гена *mTOR* боль, вероятно, обусловлена повышенной активностью ММП9. Индукция боли при активации данной металлопротеиназы также отмечалась ранее в исследованиях *in vitro* и на животных моделях [21, 26–28]. При этом боль у больных ОА с НЭ гена *mTOR* может усиливаться за счет того, что повышение активности данной протеиназы не сдерживается ее главным ингибитором — *ТИМП1* [26], экспрессия которого оставалась на уровне контроля. Кроме этого, учитывая низкую экспрессию генов провоспалительных цитокинов, маловероятно, что боль у данной подгруппы пациентов связана с воспалительной реакцией. Более того, боль при высокой экспрессии *ММП9* может усиливаться за счет способности этого фермента блокировать действие анальгетиков, поскольку сообщалось о вкладе *ММП9* в развитие толерантности к морфину [55].

Пониженная экспрессия гена *mTOR*, вероятно, связанная с повышенной экспрессией его ингибитора, *АМПК*, может также обуславливать сильную боль у данной группы больных, поскольку ранее сообщалось об усилении боли при ингибировании экспрессии *mTOR* [31].

В подгруппе амбулаторных больных ОА с ВЭ гена *mTOR* боль может быть связана с деструктивными процессами ввиду высокой экспрессии генов протеаз *катепсина К* и *ММП9*. Боль может усиливаться и за счет высокой активности воспаления, которая определяется увеличением экспрессии *ИЛ1β*, *ЦОГ2* и ассоциируется с более частыми случаями синовита у больных этой подгруппы. Неоваскуляризация, обусловленная высокой экспрессией *СЭФР*, также может приводить к усилению боли, поскольку образование новых сосудов сопровождается формированием сенсорных нейронов [39]. Кроме того, появление боли у этих пациентов может способствовать ВЭ гена *mTOR*, которую также связывают с формированием боли [29, 30].

Однако у больных с ВЭ гена *mTOR* отмечена также высокая экспрессия генов *ТИМП1* и *АМПК*, ингибирующих активность генов *ММП9* и *mTOR* соответственно. В связи с этим отмечалось, что подавление экспрессии *mTOR* посредством *АМПК* приводило к уменьшению боли [33]. Это может быть причиной того, что, несмотря на синовит и высокие уровни экспрессии генов, связанных с деструктивными процессами, больные подгруппы ОА с ВЭ гена *mTOR* испытывают менее интенсивную боль.

Особое значение для них может также иметь ВЭ гена *ТРФβ1*. Хотя, по данным некоторых исследований на хондроцитах животных и человека *in vitro* [34], *ТРФβ1* может участвовать в активации ФРН и усиливать боль, другие исследования, напротив, связывают повышенную экспрессию *ТРФβ1* с подавлением боли, ассоциированным с усилением процессов регенерации ткани [35–38]. При этом отмечалась отрицательная корреляция между уровнями *ТРФβ1* и рентгенологической стадией ОА [56]. *СЭФР* также может участвовать в регенерации тканей сустава [45]. Это может объяснять несколько большее число пациентов с рентгенологической стадией II в группе с ВЭ гена *mTOR*, по сравнению с подгруппой, имевшей НЭ ге-

на *mTOR*. Вероятно, смещение равновесия от деструкции к регенерации может способствовать уменьшению боли при ОА. Экспрессия всех исследованных генов, связанных с процессами регенерации при ВЭ гена *mTOR*, оказалась значительно выше, чем у здоровых лиц, и приближалась к уровню экспрессии генов пациентов с поздней стадией ОА, которым было показано эндопротезирование коленного сустава.

На поздней стадии заболевания боль достигает максимального уровня, вероятно, в связи с высокой экспрессией генов, обуславливающих деструкцию сустава, воспаление, и факторов роста, которая сопровождается значительным снижением экспрессии белков, противодействующих боли. В частности, в данной подгруппе боль может быть обусловлена высокой экспрессией *катепсина К*, *ММП9*, *ЦОГ2*, *mTOR* и *СЭФР*, которая сопровождалась снижением экспрессии ингибиторов боли: *АМПК* и *ТИМП1*. Вероятно, поэтому боль усиливается настолько, что приводит к необходимости оперативного лечения.

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 *ТРФβ1* в крови и суставном хряще на поздней стадии ОА.

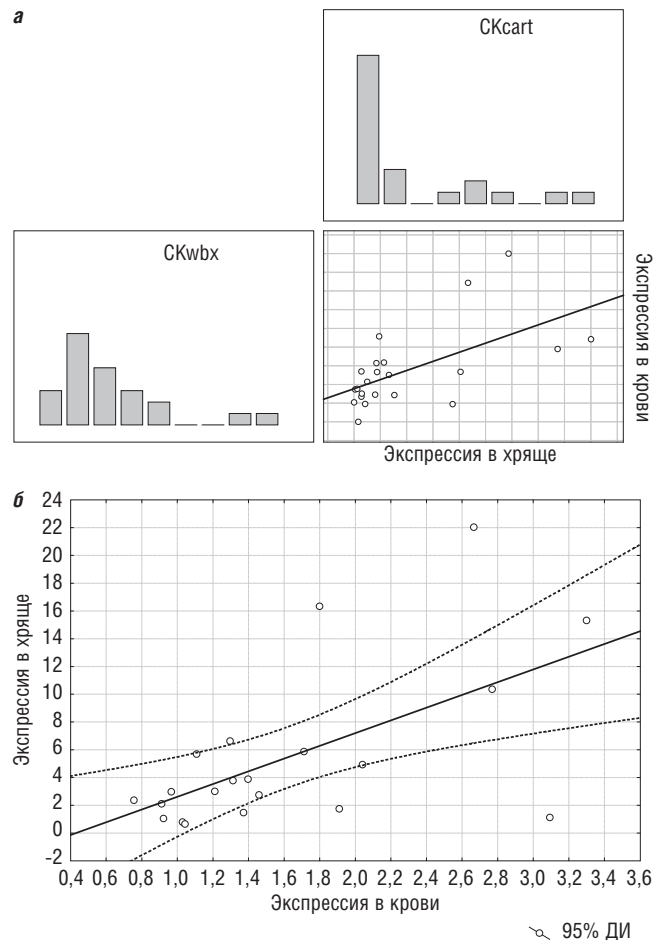


Рис. 2. Анализ линейной регрессии экспрессии генов: а – *катепсина К* ($r=0,595$; $p=0,003$) и б – *ТРФβ1* ($r=0,594$; $p=0,005$) по отношению к актину в периферической крови и суставном хряще больных ОА. ДИ – доверительный интервал

Заключение

В данной работе проведена комплексная оценка экспрессии генов, ассоциированных с манифестацией боли у пациентов с ОА. При этом впервые показано, что различия по интенсивности боли, которые отмечают у больных с разными уровнями экспрессии гена *mTOR*, определяются прежде всего соотношением экспрессии генов *ММП9* и *ТИМП1*. Кроме того, боль может зависеть от метаболических процессов, регулируемых геном *mTOR*, избыточная или недостаточная активность которого связана с усилением боли. Напротив, активация процессов, связанных с регенерацией тканей, обусловленная экспресси-

ей факторов *ТРФβ1* и *СЭФР*, может способствовать уменьшению боли.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Tchetina EV, Semyonova LA. Genetic mechanisms of cartilage degradation in the development and osteoarthritis. In: Protein Purification and Analysis III – Methods and applications; Edited by iConcept Press. iConcept Press Ltd.; 2014.
2. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T, et al. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Oct;427 Suppl:S6-15. doi: 10.1097/01.blo.0000143938.30681.9d
3. Dean DD, Azzo W, Martel-Pelletier J, et al. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest*. 1989 Aug;84(2):678-85. doi: 10.1172/JCI114215
4. Muller B. Cytokine imbalance in non-immunological chronic disease. *Cytokine*. 2002 Jun 21;18(6):334-9. doi: 10.1006/cyto.2002.0882
5. Aigner T, Rose J, Martin J, et al. Aging theories of primary osteoarthritis: from epidemiology to molecular biology. *Rejuvenation Res*. 2004;7(2):134-45. doi: 10.1089/1549168041552964
6. Lorenzo P, Bayliss MT, Heinegard D. Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis. *Matrix Biol*. 2004 Oct;23(6):381-91. doi: 10.1016/j.matbio.2004.07.007
7. Sharif M., Whitehouse A, Sharman P, et al. Increased apoptosis in human osteoarthritic cartilage corresponds to reduced cell density and expression of caspase 3. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):507-15. doi: 10.1002/art.20020
8. Clauw DJ, Witter J. Pain and rheumatology: thinking outside the joint. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):321-4. doi: 10.1002/art.24326
9. Stoppiello LA, Mapp PI, Wilson D, et al. Structural associations of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2014 Nov;66(11):3018-27. doi: 10.1002/art.38778
10. Poole AR, Guilak F, Abramson SB. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Moskowitz SW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, and Goldberg VM, editors. Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management. 4th edition. Lippincott, PA, USA: Williams & Wilkins; 2007. P. 27-49.
11. Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50(12):2157-65. doi: 10.1093/rheumatology/ker283. Epub 2011 Sep 27.
12. Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*. 2013 Sep 25;527(2):440-7. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.069. Epub 2013 Jul 2.
13. Saito T. Neurogenic inflammation in osteoarthritis of the knee. *Mod Rheumatol*. 2003 Dec;13(4):301-4. doi: 10.3109/s10165-003-0253-6
14. Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Jun 16;12:134. doi: 10.1186/1471-2474-12-134
15. Moreton BJ, Tew V, das Nair R, et al. Pain phenotype in patients with knee osteoarthritis: classification and measurement properties of painDETECT and self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale in a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr;67(4):519-28. doi: 10.1002/acr.22431
16. Ordeberg G. Characterization of joint pain in human OA. *Novartis Found Symp*. 2004;260:105-15; discussion 115-21, 277-9.
17. Attur M, Belitskaya-Levy I, Oh C, et al. Increased interleukin-1β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):1908-17. doi: 10.1002/art.30360
18. Prochazkova M, Zanvit P, Dolezal T, et al. Increased gene expression and production of spinal cyclooxygenase 1 and 2 during experimental osteoarthritis pain. *Physiol Res*. 2009;58(3):419-25. Epub 2008 Jul 18.
19. Vardeh D, Wang D, Costigan M, et al. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J Clin Invest*. 2009 Feb;119(2):287-94. doi: 10.1172/JCI37098. Epub 2009 Jan 5.
20. Leichsenring A, Bäcker I, Wendt W, et al. Differential expression of Cathepsin S and X in the spinal cord of a rat neuropathic pain model. *BMC Neurosci*. 2008 Aug 12;9:80. doi: 10.1186/1471-2202-9-80
21. Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med*. 2008 Mar;14(3):331-6. doi: 10.1038/nm1723. Epub 2008 Feb 10.
22. McDougall JJ, Schuelert N, Bowyer J. Cathepsin K inhibition reduces CTXII levels and joint pain in the guinea pig model of spontaneous osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Oct;18(10):1355-7. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.014. Epub 2010 Aug 6.
23. Ohtori S, Takahashi K, Moriya H, Myers RR. TNF-α and TNF-α receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 May 15;29(10):1082-8. doi: 10.1097/00007632-200405150-00006
24. Moon SJ, Woo YJ, Jeong JH, et al. Rebamipide attenuates pain severity and cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by downregulating oxidative damage and catabolic activity in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1426-38. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.002. Epub 2012 Aug 10.
25. Lee J, Hong YS, Jeong JH, et al. Coenzyme Q10 ameliorates pain and cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis by regulating nitric oxide and inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2013 Jul 22;8(7):e69362. doi: 10.1371/journal.pone.0069362
26. Ji RR, Xu ZZ, Wang X, Lo EH. Matrix metalloprotease regulation of neuropathic pain. *Trends Pharmacol Sci*. 2009 Jul;30(7):336-40. doi: 10.1016/j.tips.2009.04.002. Epub 2009 Jun 10.
27. Tejima E, Guo S, Murata Y, et al. Neuroprotective effects of over-expressing tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-1. *J Neurotrauma*. 2009 Nov;26(11):1935-41. doi: 10.1089/neu.2009-0959

28. Franses RE, McWilliams DF, Mapp PI, Walsh DA. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA. *Osteoarthr Cartilage*. 2010 Apr;18(4):563-71. doi: 10.1016/j.joca.2009.11.015. Epub 2009 Dec 21.
29. Lyu D, Yu W, Tang N, et al. The mTOR signaling pathway regulates pain-related synaptic plasticity in rat entorhinal-hippocampal pathways. *Mol Pain*. 2013 Dec 9;9:64. doi: 10.1186/1744-8069-9-64
30. Jiang F, Hua LM, Jiao YL, et al. Activation of mammalian target of rapamycin contributes to pain nociception induced in rats by BmK I, a sodium channel-specific modulator. *Neurosci Bull*. 2014 Feb;30(1):21-32. doi: 10.1007/s12264-013-1377-0. Epub 2013 Oct 16.
31. Melemedjian OK, Khoutorsky A, Sorge RE, et al. mTORC1 inhibition induces pain via IRS-1-dependent feedback activation of ERK. *Pain*. 2013 Jul;154(7):1080-91. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.021. Epub 2013 Mar 15.
32. Geranton SM, Jimenez-Diaz L, Torsney C, et al. A rapamycin-sensitive signaling pathway is essential for the full expression of persistent pain states. *J Neurosci*. 2009 Nov 25;29(47):15017-27. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3451-09.2009
33. Price TJ, Dussor G. AMPK: An emerging target for modification of injury-induced pain plasticity. *Neurosci Lett*. 2013 Dec 17;557 Pt A:9-18. doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.060. Epub 2013 Jul 3.
34. Blaney Davidson EN, van Caam AP, Vitters EL, et al. TGF- β is a potent inducer of Nerve Growth Factor in articular cartilage via the ALK5-Smad2/3 pathway. Potential role in OA related pain? *Osteoarthr Cartilage*. 2015, Mar;23(3):478-86. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.005. Epub 2014 Dec 18.
35. Lantero A, Tramullas M, Diaz A, Hurler MA. Transforming growth factor- β in normal nociceptive processing and pathological pain models. *Mol Neurobiol*. 2012 Feb;45(1):76-86. doi: 10.1007/s12035-011-8221-1. Epub 2011 Nov 29.
36. Echeverry S, Shi XQ, Haw A, et al. Transforming growth factor-beta1 impairs neuropathic pain through pleiotropic effects. *Mol Pain*. 2009 Mar 27;5:16. doi: 10.1186/1744-8069-5-16
37. Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S. Management of osteoarthritis with avocado/soybean unsaponifiables. *Cartilage*. 2015 Jan;6(1):30-44. doi: 10.1177/1947603514554992
38. Tramullas M, Lantero A, Diaz A, et al. BAMBI (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor) reveals the involvement of the transforming growth factor-beta family in pain modulation. *J Neurosci*. 2010 Jan 27;30(4):1502-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2584-09.2010
39. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 May 29;8(7):390-8. doi: 10.1038/nrrheum.2012.80
40. Brown RA, Weiss JB. Neovascularisation and its role in the osteoarthritic process. *Ann Rheum Dis*. 1988 Nov;47(11):881-5. doi: 10.1136/ard.47.11.881
41. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jan;44(1):7-16. doi: 10.1093/rheumatology/keh344. Epub 2004 Aug 3.
42. Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI, et al. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):523-9. doi: 10.1136/ard.2010.137844. Epub 2010 Nov 15.
43. Walker GD, Fischer M, Gannon J, et al. Expression of type-X collagen in osteoarthritis. *J Orthop Res*. 1995 Jan;13(1):4-12. doi: 10.1002/jor.1100130104
44. Ballara SC, Miotla JM, Paleolog EM. New vessels, new approaches: angiogenesis as a therapeutic target in musculoskeletal disorders. *Int J Exp Pathol*. 1999 Oct;80(5):235-50. doi: 10.1046/j.1365-2613.1999.00129.x
45. Kolostova K, Taltynov O, Pinterova D, et al. Tissue repair driven by two different mechanisms of growth factor plasmids VEGF and NGF in mice auricular cartilage: regeneration mediated by administering growth factor plasmids. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Jul;269(7):1763-70. doi: 10.1007/s00405-011-1821-6. Epub 2011 Nov 10.
46. Tchétina EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*. 2013;2013:Article ID 461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.
47. Четина ЕВ, Братыгина ЕА, Зайцева ЕМ и др. Прогнозирование течения остеоартроза по экспрессии гена mTOR (mammalian target of rapamycin). Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):27-32 [Chetina EV, Bratygina EA, Zaitseva EM, et al. Prediction of the course of osteoarthritis from mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):27-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-500
48. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816
49. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-501. doi: 10.1136/ard.16.4.494
50. Bellamy N. WOMAC osteoarthritis Index: a user's guide. London, Ontario: University of Western Ontario; 1995.
51. Backhaus M, Burmester G, Gerber T, et al. Guidelines for muscular skeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(7):641-9. doi: 10.1136/ard.60.7.641
52. World Health Organization Study Group: Assessment of fracture risk and its application for screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO; 1994.
53. Dejica VM, Mort JS, Lavery S, et al. Cleavage of type II collagen by cathepsin K in human osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol*. 2008 Jul;173(1):161-9. doi: 10.2353/ajpath.2008.070494. Epub 2008 May 29.
54. Четина ЕВ, Братыгина ЕА, Зайцева ЕМ и др. Нарушение регуляторных механизмов сигнального пути mTOR при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):33-7 [Chetina EV, Bratygina EA, Zaitseva EM, et al. Impaired regulatory mechanisms of the mTOR signaling pathway in osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):33-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1290
55. Nakamoto K, Kawasaki S, Kobori T, et al. Involvement of matrix metalloproteinase-9 in the development of morphine tolerance. *Eur J Pharmacol*. 2012 May 15;683(1-3):86-92. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.03.006. Epub 2012 Mar 15.
56. Chua SD Jr, Messier SP, Legault C, et al. Effect of an exercise and dietary intervention on serum biomarkers in overweight and obese adults with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartilage*. 2008 Sep;16(9):1047-53. doi: 10.1016/j.joca.2008.02.002. Epub 2008 Mar 24.

Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана

Койлубаева Г.М.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Решетняк Т.М.^{2,3}, Насонов Е.Л.^{2,4}, Джумагулова А.С.¹, Эралиева В.Т.¹, Каримова Э.Р.¹, Джайлобаева К.А.¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ³ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹720040 Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3;
²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ³125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build 1, Moscow 125993; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Гулазик
 Маликовна Койлубаева;
 makmal@rambler.ru

Contact: Gulazik Koylubayeva;
 makmal@rambler.ru

Поступила 29.12.15

Цель — изучение клинических проявлений, течения, исходов и факторов неблагоприятного прогноза системной красной волчанки (СКВ) у жителей Кыргызстана.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 107 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1982 г., прошедших обследование и лечение в клинике Национального центра кардиологии и терапии (НЦКТ) с 2001 по 2011 г., а также проспективное наблюдение 75 из них до 2015 г. За время проспективного исследования 29 из 75 больных умерли (в среднем через $6,38 \pm 3,48$ года от первого визита в клинику), а 46 были живы на момент окончания исследования. Исходный статус пациентов анализировали ретроспективно. Активность заболевания оценивали по индексу SLEDAI-2K. Исход СКВ определялся как число обострений по индексу обострения (systemic lupus erythematosus flare index — SFI): умеренное или тяжелое, наступление ремиссии (полной или медикаментозной), развитие необратимых органических повреждений по индексу повреждения (ИП SLICC — Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index) или смерть.

Результаты и обсуждение. При проспективном наблюдении среди 75 больных полная клинико-иммунологическая ремиссия была достигнута лишь у одного, а медикаментозная — у 12 больных. У всех пациентов на фоне достоверного снижения активности заболевания отмечено статистически значимое повышение ИП на 1 балл и более ($p < 0,05$). Различные необратимые органические повреждения были выявлены у 48 (64%) больных, через 3,5 [2,0; 5,0] года после первичного обращения — в группе выживших и за 1,5 [1,0; 3,0] года до летального исхода — у умерших пациентов. Основными причинами смерти были осложнения со стороны почек — у 10 (34,5%) и легких — у 7 (24,1%) больных. Инфекции органов дыхания в виде тяжелых пневмоний с прогрессирующей дыхательной недостаточностью привели к летальному исходу в 5 (17,2%) случаях. Независимыми факторами риска летального исхода были острое течение ($\beta = 0,18$; $p = 0,04$), большая продолжительность заболевания вне ремиссии ($\beta = 0,51$; $p < 0,001$) и прогрессирование ИП SLICC ($\beta = 0,32$; $p = 0,0004$). Высокая активность СКВ не влияла на показатели летальности ($\beta = 0,09$; $p = 0,2$), достоверного снижения которой в динамике не наблюдалось ($p = 0,14$).

Выводы. Неблагоприятными факторами прогноза у пациентов с СКВ были острое течение, большая длительность заболевания вне ремиссии и прогрессирование необратимых органических повреждений.

Ключевые слова: системная красная волчанка; ретроспективный анализ; исходы; необратимые повреждения органов; активность.

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):432–441.

CLINICAL MANIFESTATIONS, COURSES, AND OUTCOMES OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE DWELLERS OF KYRGYZSTAN

Koilyubayeva G.M.¹, Aseeva E.A.², Solovyev S.K.², Reshetnyak T.M.^{2,3}, Nasonov E.L.^{2,4}, Dzhumagulova A.S.¹, Eralieva V.T.¹, Karimova E.R.¹, Dzhalilobaeva K.A.¹

Objective: to investigate the clinical manifestations, courses, outcomes, and unfavourable predictors of systemic lupus erythematosus (SLE) in the dwellers of Kyrgyzstan.

Subjects and methods. The investigators carried out a retrospective analysis of 107 patients with SLE, who fulfilled the respective 1982 American College of Rheumatology (ACR) criteria and had been examined and treated at the Clinic of the National Center for Cardiology and Therapy in 2001 to 2011, and a prospective follow-up of 75 of them until 2015. During the prospective follow-up study, 29 of the 75 patients died on average of 6.38 ± 3.48 years after the first visit to the clinic and 46 were alive at the completion of the investigation. The patients' baseline status was retrospectively analyzed. Disease activity was assessed using SLEDAI-2K. The outcome of SLE was determined as the number of exacerbations by the SLE flare index (SFI): moderate or severe, the occurrence of a complete or drug-induced remission, the development of irreversible organ damages by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR damage index (SLICC/ACR DI) or death.

Results and discussion. The prospective follow-up study showed that among the 75 patients, only one achieved a complete clinical and immunological remission and 12 had drug-induced remission. All patients with significantly lower disease activity were observed to have a statistically significant DI increase by one or more scores ($p < 0.05$). Various irreversible organ damages were detected in 48 (64%) patients; these were found in the survivors 3.5 [2.0; 5.0] years after their first visit and in the deceased patients 1.5 [1.0; 3.0] years prior to death. The main causes of death were renal and pulmonary complications in 10 (34.5%) and 7 (24.1%) patients, respectively. Respiratory infections as severe pneumonias with progressive respiratory failure result in a fatal outcome in 5 (17.2%) cases. The independent risk factors for death were acute course ($\beta = 0.18$; $p = 0.04$), long disease duration out of remission ($\beta = 0.51$; $p = 0.001$), and SLICC/ACR DI progression ($\beta = 0.32$; $p = 0.0004$). High SLE activity failed to affect mortality rates ($\beta = 0.09$; $p = 0.02$) that showed no significant decrease over time ($p = 0.14$).

Conclusion. The poor predictors in patients with SLE were acute course, long disease duration out of remission, and progression of irreversible organ damages.

Key words: systemic lupus erythematosus; retrospective analysis; outcomes; irreversible organ damages; activity.

For reference: Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Clinical manifestations, courses, and outcomes of systemic lupus erythematosus in the dwellers of Kyrgyzstan. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):432-441 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-432-441>

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, поражающее преимущественно женщин репродуктивного возраста. Повреждения органов и тканей являются следствием иммунокомплексного воспаления, вызываемого неконтролируемой продукцией широкого спектра антител к собственным клеткам и их компонентам [1]. СКВ относится к наиболее тяжелым аутоиммунным болезням человека и по настоящее время сохраняет репутацию фатальной патологии.

Несмотря на наличие определенных признаков СКВ, каждый пациент по-своему уникален. Течение заболевания характеризуется периодами обострения и ремиссии на фоне приема лекарственных препаратов, полная отмена которых, как правило, сопровождается обострением СКВ через различные промежутки времени. Заболевание может начинаться с ограниченного вовлечения одного или нескольких органов либо иметь молниеносное течение со смертельным исходом через короткий промежуток времени [1–3].

Факторами неблагоприятного прогноза при СКВ являются: возраст начала заболевания до 20 лет, мужской пол, высокая активность в дебюте, частые обострения, поражение жизненно важных органов, таких как центральная нервная система (ЦНС), почки, система крови с тромбоцитопенией и гемолитической анемией. Особое внимание в последние годы уделяется вопросам накопления необратимых органических повреждений вследствие как самой болезни, так и проводимой терапии. Их развитие наблюдается почти у 50% пациентов уже через 5 лет от начала заболевания [4, 5].

Первые исследования по продолжительности жизни при СКВ относятся к 1954 г., когда четырехлетняя выживаемость пациентов составляла всего 51% [6, 7]. В последующие годы активное внедрение в терапевтическую практику глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков позволило значительно улучшить жизненный прогноз. В 90-х годах прошлого столетия 10-летняя выживаемость пациентов с СКВ достигла 90%, 20-летняя — 70% [8–11].

Наряду с увеличением выживаемости изменилась и структура летальных исходов. Если раньше причиной смерти были активность СКВ и инфекционные осложнения, то на современном этапе — это коморбидные состояния: кардиоваскулярная патология, осложнения лекарственной терапии, злокачественные новообразования, хроническая почечная и легочная недостаточность [12, 13]. Нередко коморбидные состояния доминируют, определяют качество жизни больного, оказывают негативный эффект на исход болезни и требуют особых подходов к лечению [14–17].

Неблагоприятные исходы при СКВ могут быть обусловлены также низким социально-экономическим статусом больного, влияющим на его физическое и эмоциональное состояние. Так, непредсказуемость течения СКВ способствует появлению чувства страха, смутения, неопределенности у пациента, что приводит к снижению самоконтроля над болезнью и низкой комплаентности. Это может ухудшить течение болезни из-за отсутствия воз-

можности применения необходимого арсенала лекарственных средств, особенно в странах с низкой социальной поддержкой, со стороны как государства, так и общества в целом.

Изучению особенностей течения СКВ у пациентов разной расовой и этнической принадлежности посвящено немало работ [18–23]. Оказалось, что уровень летальности в большей мере зависит от социально-экономических условий и в меньшей степени — от расовой принадлежности. Так, в ряде исследований приводятся убедительные данные о худшей выживаемости больных СКВ в развивающихся странах, что связано с недостаточным общеобразовательным уровнем населения, отказом от рекомендуемой терапии, низким уровнем медицинской помощи (поздняя диагностика, слабая квалификация медицинского персонала, плохой контроль над проводимой терапией) [24, 25].

Наблюдающиеся в разных этнических группах различия клинических проявлений, степени активности, выраженности органических повреждений не только формируют особенности или субтип СКВ, но и могут повлиять на уровень выживаемости и смертности, которая по-прежнему значительно выше, чем в популяции [26].

До настоящего времени в Кыргызстане не проводилось исследований по изучению СКВ и отсутствовала диспансеризация данных больных. Диагностика заболевания в республике также была затруднена отсутствием полноценного иммунологического обследования. Возможность его проведения появилась лишь с 2009 г. в двух лабораториях столицы (г. Бишкек), благодаря чему стало возможным осуществление адекватной диагностики с мониторингом клинико-иммунологических параметров заболевания согласно современным требованиям, и были созданы необходимые условия для проведения данного исследования в условиях Кыргызстана.

Цель исследования — изучение клинических проявлений, течения, неблагоприятных факторов прогноза и исходов СКВ у жителей Кыргызстана.

Материал и методы

В основу работы легли результаты обследования и данные архивных материалов 107 пациентов с СКВ, соответствующих диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1982 г. [27], прошедших обследование и лечение в клинике Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКТ) в период с 2001 по 2011 г., и результаты проспективного наблюдения 75 из них до 2015 г. Преобладали пациенты женского пола (98 из 107), медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста при первичном обращении составили 30 [22; 41] лет, со средним и средним специальным образованием ($n=77$), преимущественно киргизской национальности ($n=96$). В основном это были пациенты из Северного региона республики ($n=85$; рис. 1). Сроки от начала СКВ до верификации диагноза составили от 4 мес до 2 лет, длительность заболевания при первом исследовании — 2 [0,8; 4,0] года, а средняя длительность болезни к моменту последнего обследования — $8,31 \pm 4,63$ года. Большинство па-

циентов были нетрудоспособными — 76 из 107 (71%). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При первом обследовании верифицировался вариант дебюта заболевания по В.А. Насоновой (1972): острый, подострый или хронический. С подострым вариантом течения СКВ были 53 (49,5%) больных, острое течение

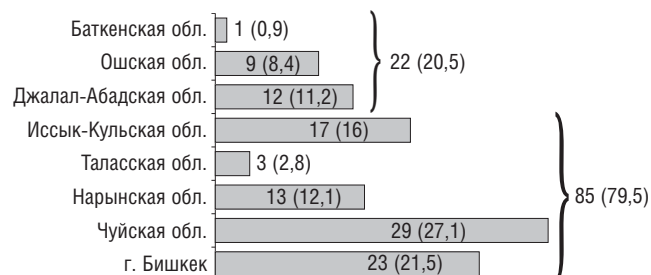


Рис. 1. Регион проживания пациентов с СКВ (n=107), n (%)

Таблица 1 Клиническая характеристика 107 пациентов с СКВ

Показатель	Значение
Расовая принадлежность: азиаты/киргизы/европеоиды, n	103/96/4
Пол: женщины/мужчины, n	98/9
Социальный статус, n:	
образование: высшее/среднее специальное/среднее	30/28/49
инвалиды:	82
не работающие/работающие	76/6
общее число больных без инвалидности:	25
не работающие/работающие	17/8
Семейное положение: наличие семьи/отсутствие семьи/разведен (а)/вдова, n	47/53/5/2
Возраст пациентов на момент начала заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [22; 41]
Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,4; 2,3]
Длительность СКВ при первичном обращении, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,8; 4,0]
Критериальные признаки СКВ, n (%)	
1. Эритема на лице	102 (95,3)
2. Дискоидные высыпания	5 (4,7)
3. Фотосенсибилизация	25 (23,3)
4. Язвы полости рта	64 (60)
5. Артрит	95 (88,7)
6. Серозит	91 (85)
7. Поражение почек	89 (83,1)
8. Неврологические нарушения (судороги, психозы)	41 (38,9)
9. Гематологические нарушения	22 (20,5)
Некритериальные признаки СКВ, n (%)	
1. Синдром Рейно	18 (17)
2. Сетчатое ливедо	5 (4,7)
3. Ладонные капилляриты	30 (28)
4. Дигитальные некрозы	7 (6,5)
5. Выпадение волос	69 (64,4)
6. Снижение массы тела	38 (35,5)
7. Лихорадка	29 (27)
8. Поражение желудочно-кишечного тракта (волчаночный гепатит)	14 (13)

отмечалось у 42 (39,3%), хроническое — у 12 (11,2%). Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (0 — нет активности, 1–5 баллов — низкая, 6–10 — средняя, 11–19 — высокая и >20 баллов — очень высокая активность). У пациентов киргизской когорты при первичном обращении в равной степени выявлялась умеренная (n=50; 46,7%) и высокая активность заболевания (n=47; 44%). Минимальная активность болезни регистрировалась всего у 9 (8,4%) больных, отсутствие активности — у одного пациента (0,9%).

У 75 из 107 больных был проведен анализ исхода СКВ при завершении наблюдения (2015), в среднем через 6,38±3,48 года после первого визита в клинику. У остальных 32 пациентов оценить исход болезни не представлялось возможным.

К моменту окончания исследования 29 из 75 наблюдавшихся в динамике больных умерли, 46 были живы (табл. 2). Умершие пациенты несколько чаще имели высокую и очень высокую активность заболевания (20 из 29; 70%), по сравнению с группой выживших больных (25 из 46; 54,4%). При первичном обращении пациенты в обеих группах не различались по возрасту, варианту течения и характеру иммунологических нарушений. Срок от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, а также длительность болезни в группе умерших были достоверно короче, чем у выживших пациентов (см. табл. 2).

Исход заболевания оценивался как число обострений СКВ по индексу обострений (Selena flare index, SFI) — умеренное или тяжелое; наступление ремиссии (полной или медикаментозной); смерть; развитие необратимых органических повреждений по шкале индекса повреждения (ИП), разработанной Международной организацией сотрудничества клиник СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics — SLICC). Отсутствие повреждений оценивалось как 0 баллов, низкий ИП — 1 балл, средний ИП — от 2 до 4 баллов, высокий ИП — более 4 баллов. Дата и причина летального исхода определялись в соответствии с протоколами первичной медицинской документации.

Полная ремиссия регистрировалась, если у пациента, не получающего какого-либо лечения, отсутствовала клиническая и иммунологическая активность СКВ. Состояние пациента расценивалось как медикаментозная ремиссия, когда у него отсутствовала клиническая и иммунологическая активность болезни на фоне приема поддерживающих доз ГК (от 5 до 10 мг в пересчете на преднизолон) и следующих препаратов: гидроксихлорохина (ГХ) 200–400 мг/сут, азатиоприна (АЗА) 100–150 мг/сут или метотрексата (МТ) 7,5 мг/нед.

С 2009 г. появилась возможность иммунологического исследования больных, включающего скрининговый линейный иммунологический анализ (иммуноблот) ЛИА-Max 17 с определением антител к дДНК и Sm-D1-антигену, который был проведен у 38 пациентов. С целью мониторинга иммунологической активности СКВ определялись антитела к двуспиральной ДНК методом ИФА у 33 пациентов и С3-, С4-компоненты комплемента методом иммунонефелометрического анализа, который был внедрен в 2014 г., — у 26 человек. Для лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) оценивалось содержание антител к кардиолипину IgG, IgM и β-2-гликопротеину I IgG, IgM (ИФА), диагностические титры которых были зафиксированы всего у четырех больных, преимущественно в группе выживших пациентов (см. табл. 2).

Таблица 2 Сравнительная клиничко-иммунологическая характеристика больных СКВ (n=75)

Параметры	1-я группа – выжившие (n=46)	2-я группа – умершие (n=29)	p
Пол: женщины/мужчины, n	41/5	28/1	n/д
Возраст больных при первичном обращении, годы, M+SD	31,30±11,62	29,10±11,42	n/д
Длительность заболевания при первичном обращении, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,0; 4,0]	1,5 [1,0; 3,0]	p=0,02
Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,9; 4,0]	1,0 [0,8; 2,0]	p=0,01
Длительность заболевания в конце исследования, годы, M+SD	10,71±4,70	4,88±3,18	p<0,0001
Варианты течения СКВ, n (%):			
острое	12 (26)	17 (58,7)	n/д
подострое	23 (50)	9 (31)	n/д
хроническое	11 (24)	3 (10,3)	n/д
Активность СКВ по SLEDAI-2K, при первичном обращении, n (%):			
ремиссия (0)	0	0	–
минимальная (1–5)	4 (8,7)	1 (3,5)	p<0,0001
умеренная (6–10)	17 (36,9)	8 (27,6)	n/д
высокая (11–19)	21 (45,7)	12 (41,3)	n/д
очень высокая (≥20)	4 (8,7)	8 (27,6)	p<0,0001
Иммунологические показатели, n (%):			
ЛИА-Мах 17	33 (71,7)	5 (17,2)	p=0,004
антитела к дДНК (+)	15 (45,4)	2 (40)	n/д
антитела к дДНК (–)	18 (54,6)	3 (60)	n/д
антитела к Sm-D1-антигену (+)	16 (48,5)	0	p=0,04
антитела к Sm-D1-антигену (–)	17 (51,5)	5 (100)	n/д
Повышение уровня антител к дДНК (ИФА), n (%)	29 (74,3)	4 (57,1)	n/д
Повышение уровня антител к кардиолипину IgG, IgM и β-2-гликопротеину I IgG, IgM, n (%)	3 (6,5)	1 (3,4)	n/д

Примечание. ЛИА-Мах 17 – линейный иммунный анализ с максимальным определением 17 антиядерных антител, дДНК – двуспиральная ДНК, Sm-D1 – Smith-антиген с полипептидом D1, ИФА – иммуноферментный анализ, n/д – различия не достоверны.

Всем больным (n=107) назначались ГК, у 88 из них была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (МП). Из иммуносупрессивных препаратов наиболее часто применялись циклофосфан (ЦФ) – у 57 и АЗА – у 17, реже МТ – у 12 и хлорбутин – у трех человек. В связи с высокой стоимостью микофенолата мофетил (ММФ) получали только 8 больных, ГХ по этой же причине – всего 10 человек. Доля пациентов, получивших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), была еще меньше. Так, ритуксимаб (РТМ) назначался двум пациентам с быстро прогрессирующим волчаночным нефритом (ВН). Терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) проводилась всего четырем больным (рис. 2). У двух из них отмечалась тяжелая аутоиммунная тромбоцитопения с геморрагическим синдромом в виде носового и маточного кровотечения, у двух других – нефротический синдром и инфекционные осложнения, такие как пневмония (n=1) и рецидивирующий гнойный подкожный абсцесс правой подлопаточной области (n=1).

В дебюте заболевания сопутствующая патология выявлена у 53 больных (рис. 3). Поражение сердечно-сосудистой системы отмечалось у 32, заболевания щитовидной железы – у 12, органов дыхания (бронхоэктатическая болезнь – БЭБ, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ – и бронхиальная астма – БА) – у 6 больных.

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 8.0 (StatSoft, США). Вид распределения количественных переменных анализировали с помощью критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде

$M \pm SD$. Переменные с непараметрическим распределением представлены в виде медианы с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение независимых групп осуществлялось с помощью критерия Манна–Уитни или t-критерия Стьюдента. Сравнение зависимых групп проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона или парного t-критерия Стьюдента. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического Z-критерия. Для выявления независимых факторов риска летального исхода использовался многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

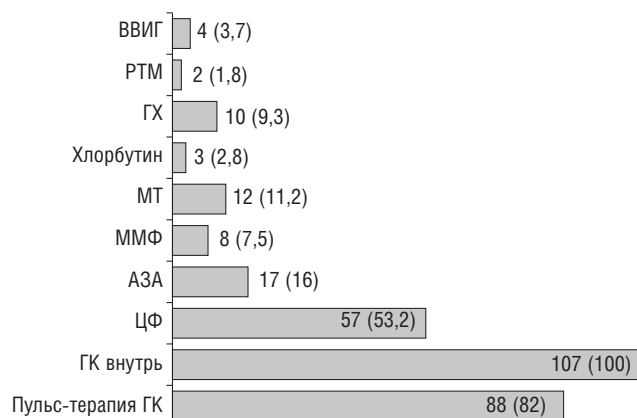


Рис. 2. Исходная терапия пациентов с СКВ, n (%)

Результаты

Наиболее распространенными клиническими проявлениями СКВ были поражения кожи, суставов, серозных оболочек и почек, которые выявлены у 102 (95,3%), 95 (88,7%), 91 (85%) и 89 (83,1%) больных соответственно. Конституциональные проявления в виде лихорадки, снижения массы тела, быстрой утомляемости и общей слабости встречались у 82 (77 %) пациентов, изъязвления полости рта и явления хейлита наблюдались у 64 (60%). Другие некритерияльные проявления СКВ, вклю-

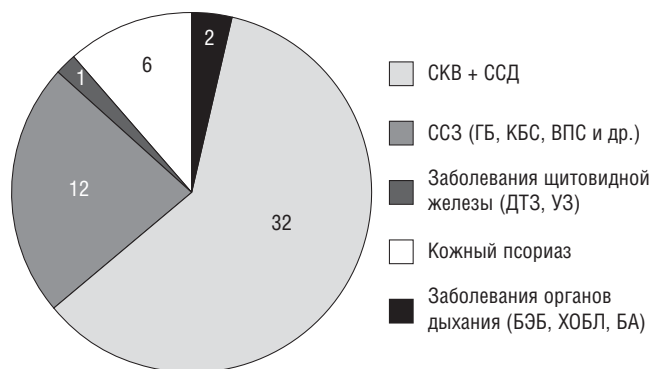


Рис. 3. Число больных СКВ с сопутствующими заболеваниями. ССД – системная склеродермия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ГБ – гипертоническая болезнь, КБС – коронарная болезнь сердца, ВПС – врожденные пороки сердца, ДТЗ – диффузный токсический зоб, УЗ – узловой зоб

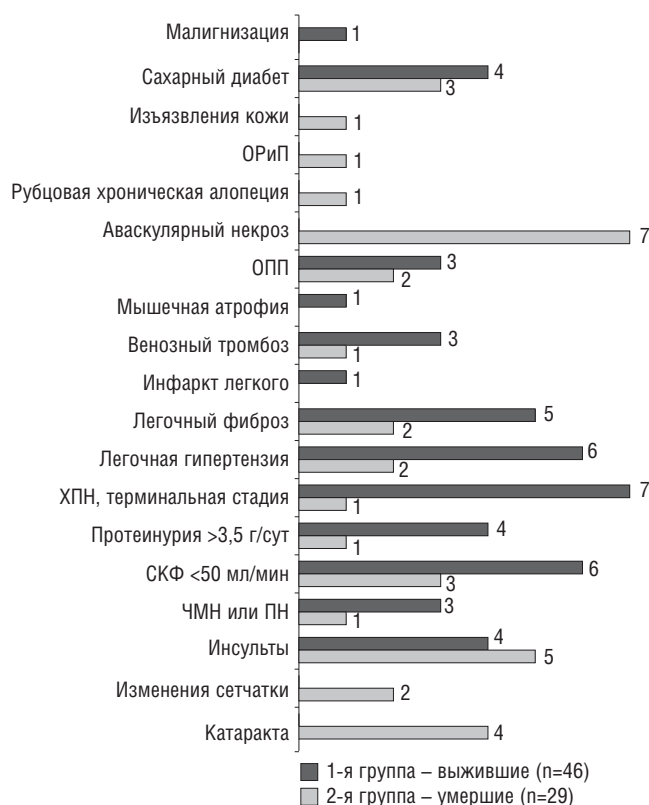


Рис. 4. ИП SLICC 75 пациентов с СКВ в конце наблюдения. ОРИП – обширное рубцевание и панникулит, ОПП – остеопороз с переломами позвонков, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЧМН – черепно-мозговая невропатия, ПН – периферическая невропатия

чая синдром Рейно, сетчатое ливедо, дигитальные некрозы и капилляриты, зарегистрированы у 60 (56%) больных. Вовлечение сердечно-сосудистой системы выявлено в 47 (44%) случаях и было представлено небактериальным эндокардитом с недостаточностью митрального клапана II степени, экссудативным и адгезивным перикардитом.

Патология со стороны ЦНС обнаружена у 41 (38,9%), гематологические нарушения – у 22 (20,5%) больных. Из критериальных признаков поражения ЦНС наблюдалось развитие эпилептических приступов – у 7 (17%) и психозов – у 4 (9,8%) пациентов, проявлявшихся зрительными и слуховыми галлюцинациями у трех из них и галлюцинаторно-бредовым синдромом с переходом в делирий и ствовыми проявлениями в виде бульбарных нарушений – у одного. Только в одном случае диагностировалась энцефаломиеелорадикулонейропатия с явлениями тетрапареза и нарушением функции тазовых органов. Сосудистые головные боли по типу мигрени зафиксированы всего у 1 (2,4%) пациента. У 14 (63,7%) больных наблюдалась гемолитическая анемия, у 7 (31,8%) – тромбоцитопения, 1 (4,5%) – лейкопения.

Клинические проявления АФС были представлены в основном венозными тромбозами нижних конечностей. В группе выживших они отмечались у трех пациенток, у одной из них сочетаясь с ишемическим инсультом в бассейне среднемозговой артерии, сопровождавшимся левосторонним гемипарезом и патологией беременности (три самопроизвольных выкидыша на ранних сроках беременности – от 8 до 12 нед), а у другой – с хронической тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии и с формированием высокой легочной гипертензии. АФС с тромбозами нижних конечностей, инфарктной пневмонией средней доли левого легкого и самопроизвольными выкидышами на сроках гестации 10 и 12 нед отмечался также у одной из умерших больных.

При первичном обращении в клинику наличие органических повреждений было зарегистрировано у 41 (54,6%) из 75 наблюдавшихся в динамике больных. Низкое значение ИП SLICC зафиксировано у 18 (24%), среднее – у 22 (29,3%) и высокое – у 1 (1,3%) пациента, отсутствие повреждения органов отмечалось у 34 (45,4%) человек. В конце наблюдения необратимые органические повреждения выявлены у 49 (65,3%) из 75 пациентов, через 3,5 [2,0; 5,0] года после первичного обращения в группе выживших больных и за 1,5 [1,0; 3,0] года до летального исхода у умерших пациентов. У 25 из 46 (54,3%) выживших больных не было органических повреждений, у 10 (21,7%) ИП SLICC был низким (1 балл), у 8 (17,3%) – средним (2–4 балла), у 3 (6,5%) – высоким (>4 баллов). У 19 (65,5%) умерших значение ИП было средним, у 5 (17,2%) – низким, у 4 (13,7%) – высоким. Лишь в одном случае органические повреждения отсутствовали.

Во время заключительного визита среди необратимых органических повреждений лидирующим было поражение почек как исход волчаночного гломерулонефрита, выявленное у 22 (29,3%) из 75 больных, включавшее стойкое (>6 мес) снижение клубочковой фильтрации <50%, протеинурию >3,5 г/сут (>6 мес) и терминальную почечную недостаточность, которая имела у 17 (58,6%) умерших пациентов. Следующей по частоте необратимых изменений была легочная патология, обнаруженная у 16 из 75 (21,3%) больных: у четырех выживших и у 12 умерших (рис. 4).

У 5 (17,2%) умерших пациентов необратимые повреждения легких были представлены легочным фиброзом и у 6 (21%) — легочной гипертензией, которая в одном случае сочеталась с инфарктной пневмонией средней доли левого легкого на фоне тромбоэмболии легочной артерии, обусловленной АФС.

Необратимые изменения со стороны нервной системы наблюдались у 13 (17,3%) из 75 больных, несколько чаще в группе умерших — у 7 (24 %) из 29. Они в основном были связаны с перенесенным ишемическим инсультом (у 9 человек). У трех выживших больных он возникал на фоне АФС и у двух — на фоне артериальной гипертензии. У одного умершего ишемический инсульт был проявлением АФС, а у трех развился на фоне почечной артериальной гипертензии. Кроме того, у трех умерших и одного выжившего пациента имела периферическая аксональная полинейропатия нижних конечностей.

Длительный прием ГК стал причиной необратимых изменений у 24 (32%) больных из 75, у 7 (9,3%) из них развился асептический некроз головки бедренной кости, у 5 (6,7%) — стероидная спондилопатия, которая в одном случае сопровождалась атрофией мышц нижних конечностей. Развитие стероидного диабета было выявлено у 7 (9,3%), а стероидной катаракты — у 4 (5,3%) человек.

У одной больной с ремиссией СКВ, длившейся в течение 1 года на фоне поддерживающей терапии МП 8 мг/сут и АЗА 200 мг/сут, была диагностирована злокачественная опухоль мостомозжечкового угла слева.

Необходимо отметить, что у 19 (25,3%) из 75 пациентов (у 9 выживших и 10 умерших) встречались два и более органических повреждения.

Число обострений СКВ, которое оценивалось по индексу SFI, у выживших и умерших больных было сопоставимым и колебалось от 1 до 7 ($3,83 \pm 1,42$) и от 2 до 7 ($4,26 \pm 1,45$) случаев соответственно. У выживших умеренное обострение заболевания наблюдалось чаще ($2,52 \pm 1,21$), чем в группе умерших ($1,15 \pm 1,13$; $p < 0,0001$), где значительно чаще, чем у выживших, встречалось выраженное обострение СКВ ($2,70 \pm 1,03$ и $1,74 \pm 1,34$ соответственно; $p = 0,001$).

В группе выживших пациентов к заключительному визиту ремиссия была достигнута у 13 из 46 (28%) больных. Полная ремиссия наблюдалась лишь у одного молодого мужчины 30 лет, у которого в дебюте заболевания тяжесть была обусловлена нефритом с нефротическим синдромом и АФС, который проявлялся илеофemorальным тромбозом слева. Последние 5 лет он не получал ГК, цитостатики и антикоагулянты. У 12 (26%) из 46 выживших отмечалась медикаментозная ремиссия, длившаяся от 5 мес до 2 лет. Медиана ее продолжительности составила $1,25 [0,5; 2,0]$ года. Монотерапия ГК (10 мг/сут в пересчете на преднизолон) проводилась только у одного больного, у остальных преднизолон в дозе от 5 до 10 мг/сут сочетался с другими препаратами: 7 больных получали АЗА 150 мг/сут, двое — ГХ 200 мг/сут, двое — МТ 7,5 мг/нед.

В течение всего периода наблюдения практически все пациенты получали ГК. В связи с обострением СКВ 52 из 75 больных была проведена пульс-терапия МП. АЗА получал 31 пациент, ЦФ — 16, МТ — 15, ММФ — 11, ГХ — 2.

За период наблюдения смена базисных препаратов проводилась у 25 выживших и у 6 умерших больных. У 9 выживших ЦФ был заменен на АЗА для поддержания ремиссии ВН и у одной пациентки с тяжелым волчаночным гепатитом — в связи с индукцией ремиссии. Кроме того, у трех больных с поражением ЦНС и у трех других с излеченным нефритом, но сохранением полиартрита ЦФ был заменен на МТ. У двух больных с нефритом замена ЦФ на ММФ была связана с его неэффективностью, а двум пациентам, получавшим ММФ, он был заменен на АЗА в связи с регрессированием признаков активного нефрита. Пятерым больным, изначально получавшим МТ по поводу поражения кожи и суставов, был назначен АЗА из-за развития нефрита с минимальным мочевым синдромом. В группе умерших ЦФ был назначен трем больным, получавшим ранее АЗА и ММФ, в связи с прогрессированием волчаночного гломерулонефрита и одной пациентке с тяжелым цереброваскулитом, ранее получавшей АЗА по поводу полиартрита. Одна пациентка с излеченным нефритом, которой ЦФ был заменен на АЗА, погибла от опухоли головного мозга.

Из-за высокой активности СКВ и поражения жизненно важных органов умершие чаще получали ЦФ, двум больным с нефротическим синдромом был назначен РТМ по 2 г на курс. Одна пациентка с быстропрогрессирующим нефритом была переведена на хронический гемодиализ (табл. 3).

У выживших пациентов в конце исследования, на фоне достоверного снижения активности по индексу SLEDAI-2K ($12,29 \pm 5,06$ до $9,79 \pm 5,57$; $p < 0,01$), отмечено статистически значимое повышение ИП — с $0,23 \pm 0,48$ до $1,33 \pm 1,28$ ($p < 0,0001$; рис. 5).

У 29 (39%) из 75 больных наблюдался летальный исход в среднем через $4,88 \pm 3,18$ года от первого визита в клинику. В основном это были женщины ($n = 28$), молодого

Таблица 3 Характеристика дебюта СКВ и исходной терапии сравниваемых групп больных, n (%)

Клинические проявления	1-я группа – выжившие (n=46)	2-я группа – умершие (n=29)
Поражение:		
кожи	36 (78,2)	13 (44,8)
слизистых оболочек	22 (47,8)	10 (34,4)
суставов	35 (76)	19 (65,5)
серозных оболочек	23 (50)	13 (44,8)
почек	31 (67,4)	21 (75,4)
ЦНС	9 (19,5)	11 (37,9)
легких:		
1) пневмонит	6 (13)	8 (27,5)
2) легочная гипертензия	3 (6,5)	6 (20,6)
Гематологические нарушения	8 (17,4)	5 (17,2)
АФС	3 (6,5)	1 (3,4)
Терапия:		
ГК внутрь	46 (100)	29 (100)
пульс-терапия ГК	29 (63)	29 (100)
ЦФ	17 (37)	19 (65,5)
АЗА	10 (21,8)	3 (10,4)
ММФ	8 (17,4)	—
МТ	6 (13)	7 (24,1)
ГХ	6 (13)	—
РТМ	—	2 (6,9)
ВВИГ (октагам)	3 (6,5)	1 (3,45)
Изолированная ультрафильтрация	1 (2,17)	1 (3,45)
Хронический гемодиализ	—	1 (3,45)

возраста ($29,10 \pm 11,42$ года), с небольшой длительностью заболевания (медиана $-1,5$ [$1,0$; $3,0$] года), с острым вариантом течения СКВ ($n=17$; см. табл. 2).

Причиной летального исхода было поражение жизненно важных органов, в основном терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) с уремией из-за волчаночного гломерулонефрита, наблюдавшаяся у 10 (34,5%) из 29 пациентов, у трех из них был нефрит с нефротическим синдромом. Поражение легких с развитием легочно-сердечной недостаточности было причиной смерти 7 (24,1%) больных. У четырех из них отмечал-

ся пневмонит, у двоих — легочный фиброз и вторичная легочная гипертензия и у одного — легочная гипертензия на фоне тромбоэмболии легочной артерии. Поражение ЦНС стало причиной летального исхода у 4 (14%) пациентов: у одного из них была клиническая картина тяжелого цереброваскулита и галлюцинаторно-бредовый синдром с переходом в делирий и стволовыми проявлениями в виде бульбарных нарушений, у другого — мозговая кома на фоне эпилептического статуса, у двоих — ишемический инсульт. У одной больной с инсультом к моменту летального исхода был еще выявлен инфильтративный туберкулез легких в фазе распада. У двух больных причиной летального исхода были сочетанные поражения ЦНС и почек. Тяжелая форма пневмонии с прогрессирующей дыхательной недостаточностью стала причиной смерти 5 (17,2%) пациентов (рис. 6). У одной молодой женщины 46 лет с опухолью мостомозжечкового угла слева смерть наступила на 5-е сутки после оперативного лечения (резекционной трепанации задней черепной ямки).

Независимыми факторами риска летального исхода у исследуемых нами больных, по данным многофакторного регрессионного анализа, были острое течение ($\beta=0,18$; $p=0,04$), большая продолжительность заболевания вне ремиссии ($\beta=0,51$; $p<0,001$) и прогрессирование ИП SLICC ($\beta=0,32$; $p=0,0004$). Как оказалось, высокая активность заболевания не влияла на показатели летальности ($\beta=0,09$; $p=0,2$), достоверного снижения которой в динамике не наблюдалось ($p=0,14$).

Обсуждение

Несмотря на то что прогноз при СКВ значительно улучшился, сведения о выживаемости больных СКВ в странах с низким социально-экономическим уровнем не столь оптимистичны [25, 28]. Это связано с трудностями своевременной диагностики, затруднениями в проведении оптимальной патогенетической терапии и адекватных лечебных мероприятий при тяжелых поражениях жизненно важных органов, в частности почек (гемодиализа, перитонеального диализа, трансплантации почки) [29].

В нашем исследовании пациенты с СКВ уже в дебюте заболевания имели тяжелое поражение почек, легких и ЦНС. В раннем периоде болезни (в течение первых 3,5 года) у большинства (65,3%) больных сформировались необратимые органные повреждения с индексом ИП SLICC ≥ 2 баллов, определившие неблагоприятный исход. Так, среди больных с летальным исходом преобладали пациенты с терминальной стадией ХПН вследствие активного ВН (34,5%) и с поражением легких (24,1%), ведущим к дыхательной недостаточности и связанной с пневмонитом и легочной гипертензией.

Лидирующее место (29,3%) среди необратимых органных повреждений занимало поражение почек. По данным литературы, оно встречается у 38–92% больных СКВ и варьирует от субклинической протеинурии до тяжелых форм нефрита, определяющих течение болезни в целом [30, 31]. В нашей когорте поражение почек с ХПН было причиной смерти у 34,5% больных, причем такой исход наблюдался у молодых женщин со средним возрастом около 29 лет и небольшой давностью болезни (1,5 года). Аналогичные результаты представлены в работе L.C. Plantinga и соавт. [32], которые выявили ассоциацию

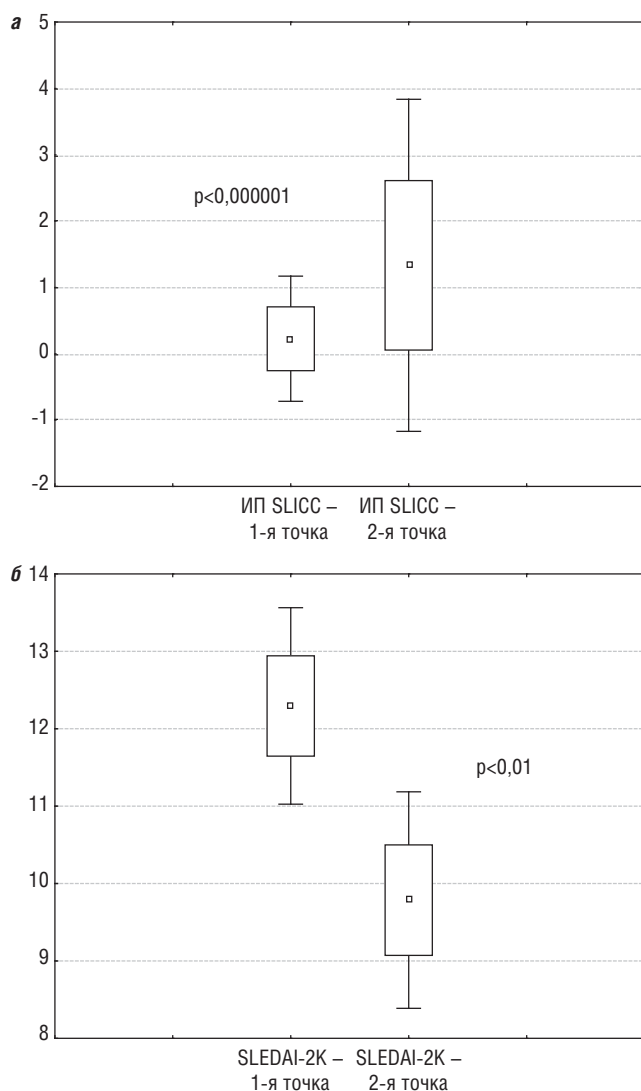


Рис. 5. Динамика ИП (а) и SLEDAI-2K (б) у выживших пациентов



Рис. 6. Структура летальности больных СКВ ($n=29$), %

неблагоприятного жизненного прогноза у пациентов с ВН в возрасте до 30 лет с низким социально-экономическим статусом.

Полученные нами результаты в основном совпадают с данными изучения когорт пациентов с СКВ в развивающихся странах. Например, предикторами смерти у бразильских пациентов с СКВ были значения ИП SLICC >3 баллов, преимущественно с почечными и легочными повреждениями [33]. Поражение почек и инфекции были независимыми факторами риска летального исхода у пакистанских больных. Выживаемость у них была значительно ниже, чем у европейских пациентов за последнее десятилетие [34]. По данным португальского регистра больных СКВ, серьезные органические повреждения были зарегистрированы со стороны нервно-психической сферы, органов зрения, опорно-двигательного аппарата [35]. Предикторами неблагоприятного исхода у иранских пациентов были высокая активность СКВ, сердечно-сосудистые осложнения и инфекции [36]. Высокую частоту летальных исходов в киргизской когорте больных СКВ можно объяснить также и тем, что большинство населения республики проживает в сельской местности, где социально-экономический уровень жителей достаточно низкий, а квалифицированная медицинская помощь находится не на высоком уровне, что не позволяет своевременно диагностировать СКВ по клиническим и лабораторным критериям. В данном случае уместно проведение параллели с результатами исследования первой когорты больных СКВ в СССР. Так, по данным В.А. Насоновой, высокая смертность наблюдалась у молодых женщин с ВН, поздним установлением диагноза и неадекватной терапией, что в свою очередь было связано с недостаточно высоким уровнем социально-экономического положения и обеспечения квалифицированной медицинской помощью населения СССР в 60-е годы прошлого столетия [1].

На современном этапе исследования СКВ у российских пациентов необратимые органические повреждения выявлялись почти у половины (40,4%) больных в течение первых 1,5 года болезни. В раннем периоде СКВ у российской когорты больных самым распространенным повреждением являлось поражение сердечно-сосудистой системы, затем ЦНС, почек и костно-мышечной системы [37].

При СКВ коморбидные инфекции встречаются чаще (в 14–45% случаев, по данным больших клинических исследований), чем в популяции, и в 10 раз чаще, чем при ревматоидном артрите [38–40]. Нередко инфекции выходят на первое место среди причин летальных исходов, опережая активность СКВ и сердечно-сосудистые осложнения [38, 39, 41]. В последние годы все большее внимание привлекает проблема пневмоний, вызванных *Pneumocystis jirovecii*. По данным метаанализа, пневмоцистная пневмония была обнаружена у 5% больных СКВ [42]. Предполагается, что в качестве факторов риска развития пневмоцистной пневмонии среди пациентов с СКВ следует рассматривать высокую активность, патологию почек, интерстициальный легочный фиброз, большую суточную дозу ГК.

В нашем исследовании тяжелые пневмонии стали причиной летального исхода у 17,2% больных. Проблемы их своевременной диагностики могли быть обусловлены отсутствием возможности проведения ряда исследований,

таких как бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем и трансбронхиальная биопсия легких.

У 1/3 (32%) больных наблюдались необратимые повреждения, связанные с использованием системных ГК. В основном это были пациенты с поражением костно-мышечной системы, у некоторых отмечалось развитие стероидной спондилопатии с компрессионными переломами и аваскулярных некрозов головок бедренных костей. Эти изменения стали причиной инвалидизации 17,3% больных, преимущественно лиц молодого возраста. Данные осложнения достаточно распространены среди пациентов с СКВ, получающих ГК, поэтому необходимы меры по их профилактике и раннему выявлению.

В исследуемой ретроспективной группе пациентов с СКВ новые лекарственные средства (ГИБП, ВВИГ) были применены лишь у 8% больных. К сожалению, не все пациенты с быстропрогрессирующим гломерулонефритом, цереброваскулитом и цитопенией могли получить биологическую терапию (РТМ, белимумаб) и человеческий иммуноглобулин. Высокая стоимость данного вида лечения, отсутствие финансовой государственной поддержки ограничили его доступность для многих больных, нуждающихся в этих препаратах.

Таким образом, полученные данные ретроспективного наблюдения отражают необходимость тщательного диспансерного учета больных СКВ, регулярного мониторинга клинико-лабораторных и иммунологических параметров заболевания с использованием современных индексов активности, необратимых органических повреждений с целью раннего выявления, лечения и профилактики коморбидных состояний, прогнозирования течения и исходов СКВ на разных этапах болезни.

Кроме того, тяжелое течение СКВ у наблюдавшихся нами пациентов и отсутствие ремиссии у большинства из них (82,7%) требуют не только комплексного клинического наблюдения, но и повышения качества медицинской помощи, обеспечения их современными лекарственными средствами при неэффективности стандартных методов лечения, финансовой поддержки государства в решении данного вопроса.

Выводы

1. В Кыргызстане СКВ преимущественно болеют лица женского пола (91,5%), молодого возраста (30 лет), киргизской национальности (89,7%), из Северного региона республики (79,4%).

2. Среди клинических проявлений СКВ наиболее распространенными являются поражения кожи (100%) и суставов (88,7%), серозных оболочек (85%) и почек (83,1%).

3. У 75 киргизских пациентов с СКВ ремиссия наблюдалась редко [полная – всего в одном случае (1,3%), медикаментозная – у 16% больных], в то время как частота летальных исходов была достаточно высока (38,6%).

4. Основными причинами смерти 29 из 75 наблюдавшихся больных были осложнения со стороны почек (13,3%), легких (9,3%) и ЦНС (5,3%), а также инфекционные осложнения, затрагивающие органы дыхания (6,6%).

5. Среди необратимых органических повреждений в конце наблюдения лидирующее место занимало поражение

почек (29,3%) с тяжелыми формами нефрита (нефротический синдром с ХПН), на втором месте — патология ЦНС (17,3%).

6. Пациенты преимущественно находились на терапии преднизолоном (100%), 76% получали ЦФ. Достаточно редко использовались ММФ (11%), ГХ (8%) и ГИБП (2,6%).

7. Факторами риска летального исхода были острое начало СКВ, большая длительность заболевания вне ремиссии и прогрессирование необратимых органических повреждений.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972 [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Meditsina; 1972].
- Иванова ММ. Прогноз заболевания и особенности лечения больных системной красной волчанкой в различных возрастных группах. Терапевтический архив. 1985;(6):125-8 [Ivanova MM. Forecast disease and especially the treatment of patients with systemic lupus erythematosus in different age groups. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1985;(6):125-8 (In Russ.)].
- Иванова ММ. Системная красная волчанка. Клиника, диагностика и лечение. Клиническая ревматология. 1995;(1):2-19 [Ivanova MM. Systemic lupus erythematosus. Clinic, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1995;(1):2-19 (In Russ.)].
- Nived O, Jonsen A, Bengtsson A, et al. High predictive value of Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:398-400.
- Zonana-Nacach A, Barr SG, Petri M, Magder LS. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O
- Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chron Dis*. 1955;1:1232. doi: 10.1016/0021-9681(55)90018-7
- Folomeev M, Alekberova Z. Survival pattern of 120 males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1990;17:856-8.
- Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:2152-8.
- Gladman DD. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum*. 1995;7:402-7. doi: 10.1097/00002281-199509000-00007
- Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:970-7. doi: 10.1002/art.1780330708
- Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus: patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum*. 1995;38:274-83. doi: 10.1002/art.1780380218
- Wadee S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1487-91. doi: 10.1093/rheumatology/kem180
- Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the USA. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1500-5. doi: 10.1136/ard.2005.040907
- Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки. Современная ревматология. 2012;6(4):40-8 [Klyukvina NG, Nasonov EL. The clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):40-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-761
- Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1603-11. doi: 10.1136/ard.2010.135186
- Peterson JC, Paget SA, Lachs MS, et al. The risk of comorbidity. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:635-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200473
- Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI веке. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133-40 [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140
- Zonana-Nacach A, Roseman J, McGwin G, et al. SLE in three ethnic groups. *Lupus*. 2000;9:101-9. doi: 10.1191/096120300678828046
- Wang F, Wang C, Tan C, et al. Systemic lupus erythematosus in Malaysia. *Lupus*. 1997;6(3):248-53. doi: 10.1177/096120339700600306
- Malavija A, Singh RR, Singh YN, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*. 1993;2(2):115-8. doi: 10.1177/096120339300200209
- Ho C, Mok C, Wong R. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:437-40. doi: 10.1136/ard.57.7.437
- Amoura Z, Thi Houng Du, Cacoub P. Systemic lupus erythematosus in patients native to West and Central Africa: comment of the article by Bae et al. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1560-1. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1560::AID-ANR42>3.0.CO;2-L
- Алекберова ЗС, Насонова ВА, Решетняк ТМ и др. Особенности СКВ у русских и грузин. Научно-практическая ревматология, 2001;39(2):13-7 [Alekberova ZS, Nasonova VA, Reshetnyak TM, et al. Peculiarities of systemic lupus erythematosus in Russians and Georgians. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(2):13-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2001-393
- Cervera R, Khamashta MA, Font J. Morbidity and mortality in lupus erythematosus during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. European working party on systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:167-75. doi: 10.1097/00005792-199905000-00003
- Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus 1950–1992. *Arthritis Rheum*. 1999;42:46-50. doi: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<46::AID-ANR6>3.0.CO;2-2
- Решетняк ТМ. Системная красная волчанка. В кн.: Бадокин ББ, редактор. Клинические лекции по ревматологии. Москва; 2012. С. 255-6 [Reshetnyak TM. Systemic lupus erythematosus. In: Badokin BB, editor. *Klinicheskie lekcii po revmatologii* [Clinical lectures on rheumatology]. Moscow; 2012. P. 255-6].
- Tan EM, Cohen AS, Fries JS. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

28. Kammer GM, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26:475-92. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70152-6
29. Ponticelli C. Treatment of lupus nephritis – the advantage of a flexible approach. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2057-9. doi: 10.1093/ndt/12.10.2057
30. Тареева ИЕ, Филимонова РГ, Янушкевич ТН, Куприянова ЛА. Течение и прогноз волчаночного нефрита. Терапевтический архив. 1980;(1):68-72 [Tareeva IE, Filimonova RG, Yanushkevich TN, Kupriyanova LA. The course and prognosis of lupus nephritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1980;(1):68-72 (In Russ.)].
31. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, et al. Lupus nephritis. *Am J Med*. 1982;72:209-20. doi: 10.1016/0002-9343(82)90812-9
32. Plantinga LC, Drenkard C, Pastan SO, Lim SS. Attribution of cause of end-stage renal disease among patients with systemic lupus erythematosus: the Georgia Lupus Registry. *Lupus Sci Med*. 2016;3:000132. doi: 10.1136/lupus-2015-000132
33. Cardoso CRL, Signorelli FV, Papi JAS, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus*. 2008;17:1042-8. doi: 10.1177/0961203308093829
34. Rabbani MA, Habib HB, Islam M, et al. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus*. 2009;18:848-55. doi: 10.1177/0961203309103410
35. Goncalves MJ, Sousa S, Ines LS, et al. Characterization of damage in Portuguese lupus patients: analysis of a national lupus registry. *Lupus*. 2015 Mar;24(3):256-62. doi: 10.1177/0961203314555172. Epub 2014 Oct 15.
36. Fatemi A, Matinfar M, Sayedbonakdar Z, et al. Outcome of adult onset systemic lupus erythematosus in Iran. *Lupus*. 2014;23:1211-6. doi: 10.1177/0961203314534304
37. Андрианова ИА, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2005;43(5):19-22 [Andrianova IA, Ivanova MM. Early damage index in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(5):19-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-35
38. Lu JY, Chen DY, Hsieh CW, et al. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus*. 2007;16:168-75.
39. Ключкина НГ, Насонов ЕЛ. Иммуносупрессивная терапия системной красной волчанки: достоинства, недостатки и возможности совершенствования. Русский медицинский журнал. 2007;15(8):635-41 [Klyukvina NG, Nasonov EL. Immunosuppressive therapy with systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses and opportunities for improvement. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2007;15(8):635-41 (In Russ.)].
40. Sekigawa I, Nawata M, Seta N, et al. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheum*. 2002;20:559-64.
41. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin Am*. 1998;24(2):424-56. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70016-8
42. Bosch X, Guilabert A, Pallares L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15(9):584-9. doi: 10.1177/0961203306071919

Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите

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

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University;
³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²31, Lomonosovsky Prospect, Build. 5, Moscow 119192;
³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 04.05.16



А.С. Авдеева – научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Ю.П. Рубцов – доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, канд. хим. наук



Д.Т. Дыйканов – аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова



Е.Л. Насонов – директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. кафедрой ревматологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

Регуляторные Т-клетки (T_{рег}) играют ключевую роль в иммунной системе благодаря подавлению гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишечных условно-патогенных микроорганизмов. В последние годы получены данные о способности T_{рег} подавлять различные иммуновоспалительные реакции в ответ на широкий спектр физиологических и патологических стимулов, включая микроорганизмы, опухолевые клетки, аллогенные трансплантаты, клетки плода.

T_{рег} экспрессируют широкий спектр мембранных молекул, которые определяют их функциональную активность и дают возможность идентифицировать эти клетки, однако до сих пор не обнаружен универсальный поверхностный маркер, который позволил бы выделить данную клеточную субпопуляцию из пула Т-лимфоцитов. Наиболее специфическим внутриклеточным маркером T_{рег} является ядерный фактор транскрипции Foxp3, который имеет фундаментальное значение в развитии T_{рег} и их ингибиторной функции.

Результаты подавляющего большинства исследований указывают на увеличение содержания T_{рег} в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом (РА), однако данные об уровне данной клеточной субпопуляции в периферической крови весьма противоречивы. Большинство исследователей наблюдали уменьшение процентного содержания циркулирующих T_{рег}, в то время как в других работах выявлено его увеличение или отсутствие отличий от соответствующего показателя здоровых доноров или пациентов с остеоартрозом. Полагают, что количественный дефект CD4+CD25+Foxp3+CD127-регуляторных клеток особенно характерен для раннего РА и ассоциируется с риском развития последнего у бессимптомных пациентов, позитивных по антителам к циклическому цитрулинированному пептиду. Применение базисных и генно-инженерных биологических препаратов сопровождается определенным изменением уровня и функциональной активности T_{рег}, с чем в ряде случаев связывают лечебный эффект препаратов.

Таким образом, T_{рег} в настоящее время отводят важную роль в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний, в частности, РА. Снижение уровня и функциональной активности T_{рег}, вероятно, лежит в основе развития неконтролируемого хронического воспаления, приводящего к множественным органам повреждениям.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; Т-регуляторные клетки; активность заболевания; генно-инженерные биологические препараты; базисные противовоспалительные препараты.

Для ссылки: Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):442-455.

THE CLINICAL AND PATHOGENETIC VALUE OF FOXP3+ T REGULATORY CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS
Avdeeva A.S.¹, Rubtsov Yu.P.², Dyikanov D.T.¹, Nasonov E.L.^{1,3}

T regulatory cells (T_{regs}) play a key role in the immune system due to the suppression of a hyperimmune response to autoantigens and opportunistic enteric microorganisms. In recent years, there has been evidence that T_{regs} can suppress various immunoinflammatory responses to a wide range of physiological and pathological stimuli, including microorganisms, tumor cells, allogeneic grafts, and fetal cells.

T_{regs} express a broad spectrum of membrane molecules that determine their functional activity and make it possible to identify these cells; however, none has discovered a universal surface marker that would distinguish this cell subpopulation from a pool of T lymphocytes. The most specific intracellular marker for T_{regs} is the nuclear transcription factor Foxp3 that is of fundamental importance in the development of T_{regs} and their inhibitory function.

The results of the vast majority of studies indicate that there are increased numbers of T_{regs} in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis (RA); however, the data on the level of this cell population in their peripheral blood are very contradictory. The majority of investigators have observed a decrease in the percentage of circulating T_{regs} while other studies have revealed its increase or no differences from the corresponding value of healthy donors or patients with osteoarthritis. It is believed that a quantitative defect in CD4+CD25+Foxp3+CD127 regulatory cells is especially characteristic of early RA and associated with the risk of the latter in asymptomatic patients positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. The use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents is accompanied by a certain change in the level and functional activity of T_{regs} , which is responsible for the therapeutic effect of the medicaments.

Thus, an important part is assigned to T_{regs} in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases, RA in particular. The decrease in the level and functional activity of T_{regs} is likely to underlie the development of uncontrolled chronic inflammation leading to multiple organ damages.

Key words: rheumatoid arthritis; T regulatory cells; disease activity; biologic agents; disease-modifying antirheumatic drugs.

For reference: Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT, Nasonov E.L. The clinical and pathogenetic value of Foxp3+ T regulatory cells in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):442-455 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-442-455>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани [1, 2]. Для ревматоидного синовиита характерны гиперплазия и неоваскуляризация синовиальной ткани (СТ), а также массивная инфильтрация иммунными и воспалительными клетками: макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, плазматическими и дендритными клетками, В-лимфоцитами, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, представленными в основном эффекторными Т-клетками ($T_{эфф}$). Накопление в суставе активированных клеток иммунной системы приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [3, 4]. По современным представлениям, ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА играют активированные CD4+ Т-лимфоциты. Эти клетки распознают аутоантигены, что способствует активации В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиливает продукцию цитокинов [2, 5, 6]. Ведущая роль CD4+ Т-лимфоцитов в патогенезе РА подтверждается развитием артрита у лабораторных животных при прямой передаче CD4+ Т-клеток от животных с коллаген-индуцированным артритом здоровым реципиентам [7], а также ассоциацией риска развития РА с полиморфизмом ряда генов, например *HLA-DR1*, *HLA-DR4*, *CTLA4* и др. Эти гены кодируют молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR у людей), которые необходимы для развития и активации аутоиммунных Т-клеток, либо участвуют в регуляции активации аутореактивных Т-клеток, являясь коstimуляторными молекулами (CTLA4 и др.) [5]. В настоящее время выделяют несколько субпопуляций эффекторных CD4+ Т-хелперов (Th), которые различаются в зависимости от набора продуцируемых ими цитокинов и спектра клеток-мишеней. При активации специфическим антигеном «наивные» Th-клетки дифференцируются в эффекторы Th1-, Th2-, Th17-лимфоциты, причем направление этой дифференцировки зависит от сигнала, который наивная клетка в момент активации Т-клеточного рецептора получает от цитокинов, представленных в ее микроокружении. Th1-клетки ответственные за клеточный иммунитет и участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, Th2-клетки — поддерживают гуморальный иммунитет и, наряду с регуляцией иммунитета к паразитам (гельминтам и простейшим), вовлечены в развитие аллергических

заболеваний. Th17-клетки обладают наиболее выраженным провоспалительным потенциалом и имеют ведущее значение в развитии коллаген-индуцированного артрита и ряда других экспериментальных аутоиммунных заболеваний у лабораторных животных [8]. Негативную регуляцию Th1-, Th2- и Th17- лимфоцитов осуществляют CD4+ регуляторные Т-клетки ($T_{рег}$), играющие основную роль в поддержании периферической толерантности к собственным антигенам [8]. $T_{рег}$ играют ключевую роль в иммунной системе благодаря подавлению гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишечных условно-патогенных микроорганизмов [9, 10]. В последние годы получены данные о способности $T_{рег}$ подавлять различные иммуновоспалительные реакции в ответ на широкий спектр физиологических и патологических стимулов, включая микроорганизмы, опухолевые клетки, аллогенные трансплантаты, клетки плода [10, 11]. Впервые эта роль была продемонстрирована у мышей, которые вследствие генетического дефекта с рождения лишены $T_{рег}$, что приводило к развитию аутоиммунного гастрита, тиреоидита, диабета и воспалительных заболеваний кишечника [12]. В генетической модели, которая позволяет специфически удалить $T_{рег}$ у мышей во взрослом состоянии либо избавиться от этой клеточной популяции вскоре после рождения, наблюдали развитие похожего летального аутоиммунного заболевания. Впоследствии во многих исследованиях было показано, что дефекты в CD4+CD25+FOXP3+ $T_{рег}$ клетках способствуют развитию аутоиммунных заболеваний и что эти процессы можно предотвратить путем адаптивного переноса функциональных $T_{рег}$ от здоровых животных [13]. Ведущую роль CD4+CD25+FOXP3+ Т-клеток в контроле иммунологической толерантности к собственным антигенам наглядно иллюстрируют врожденные наследственные заболевания человека, вызываемые мутациями в гене *FOXP3* и проявляющиеся в развитии летального синдрома IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-Linked), характеризующегося сахарным диабетом 1-го типа, тиреоидитом, тяжелой аллергией и воспалительным поражением кишечника, которые сочетаются с цитокиновым «штормом» [14].

Фенотип и функциональная активность $T_{рег}$

В настоящее время выделяют две популяции $T_{рег}$: «естественные» регуляторные Т-клетки (natural, или n $T_{рег}$), образующиеся в тимусе, и периферические,

или индуцированные ($iT_{\text{рег}}$), которые образуются на периферии иммунной системы при активации наивных Т-клеток в определенных условиях (например, в лимфоидных органах, связанных с желудочно-кишечным трактом). Эти условия подразумевают присутствие стимулирующих сигналов через поверхностные рецепторы, которые стабилизируют экспрессию гена *Foxp3* (fork-head box protein 3), необходимого для проявления регуляторного фенотипа, а именно — анергии при активации Т-клеточного рецептора, неспособности секретировать интерлейкин 2 (ИЛ2) и провоспалительные цитокины, а также свойства подавлять активацию $T_{\text{эфф}}$ и угнетать созревание и функции других типов клеток иммунной системы. Индуцированные и естественные $T_{\text{рег}}$ обладают похожим набором функций, однако их вклад в контроль определенных аутоиммунных патологий может существенно различаться [10, 15]. $T_{\text{рег}}$ экспрессируют широкий спектр мембранных молекул, которые определяют их функциональную активность и позволяют идентифицировать эти клетки [15, 16], однако до сих пор не обнаружен универсальный поверхностный маркер, позволяющий выделить данную клеточную субпопуляцию из пула Т-лимфоцитов. Наиболее специфическим внутриклеточным маркером $T_{\text{рег}}$ является ядерный фактор транскрипции Foxp3, который имеет фундаментальное значение в развитии $T_{\text{рег}}$ и их ингибиторной функции [15]. Однако в литературе имеются данные, что FOXP3 могут транзитивно экспрессировать и $T_{\text{эфф}}$ после их активации [13, 17]; кроме того, показано, что экспрессия FOXP3 CD4+CD25+Th-клетками не всегда приводит к приобретению супрессорной активности и регуляторного фенотипа [18]. В качестве поверхностных маркеров $T_{\text{рег}}$ могут использоваться CD25 (α -цепь рецептора ИЛ2), CTLA-4 (CD152, cytotoxic T lymphocyte antigen 4), CD95 (Fas), CD127low (α -цепь рецептора ИЛ7) и ряд других; однако необходимо учитывать, что указанные молекулы могут синтезироваться и $T_{\text{эфф}}$ на определенных стадиях развития [19].

У человека $T_{\text{рег}}$ относятся к субпопуляции CD4+Foxp3+ Т-клеток и отличаются высоким уровнем CD25 и низким — CD127 на поверхности клеток [17, 20, 21]. CD25 совместно с CD 122 (β -цепь рецептора ИЛ2Р) и CD132 (γ -цепь ИЛ2Р) составляют высокоаффинный ИЛ2Р на поверхности $T_{\text{рег}}$, что позволяет им успешно конкурировать за потребление ИЛ2 с наивными клетками и $T_{\text{эфф}}$. Эта конкуренция приводит к истощению пула ИЛ2, доступного «обычным» Т-клеткам, ингибируя их пролиферацию и вызывая апоптоз, поскольку ИЛ2 необходим для поддержания пролиферации и выживания активированных антигеном Т-клеток [22, 23]. Низкий уровень поверхностного CD127 в комбинации с высоким содержанием CD25 позволяет идентифицировать популяцию $T_{\text{рег}}$ и отличить их от активированных эффекторных CD4+CD25+CD127high Т-клеток [24–26], не обладающих иммуносупрессорной активностью.

Функциональная активность $T_{\text{рег}}$ зависит от набора поверхностных маркеров: CTLA-4 [27–31], ICOS [32–40], CD154 [41–46], CD274 [47–53] и ряда других, участвующих в контроле активации Т-клеток.

Изменение уровня и функциональной активности $T_{\text{рег}}$ приводит к развитию целого ряда аутоиммунных заболеваний. Большое число исследований, посвященных изучению периферической толерантности, сосредоточены на изучении числа Foxp3+ регуляторных клеток,

но в них не учитывается стабильность экспрессии Foxp3, а также возможность экспрессии других факторов транскрипции, например ROR γ t (retinoid-related orphan receptor γ t), и возможность перехода $T_{\text{рег}}$ в ИЛ17-продуцирующие клетки [54–57]. Ряд недавно проведенных исследований указывают на взаимосвязь между $T_{\text{рег}}$ и Th17-клетками [58–60]. Было продемонстрировано, что часть циркулирующих Foxp3+ $T_{\text{рег}}$ могут экспрессировать ROR γ t и иметь потенциал для продукции ИЛ17 при активации [61–64]. Необходимо отметить, что продукция ИЛ17 данным подмножеством $T_{\text{рег}}$ связана с потерей их супрессорной функции. Тем не менее рядом авторов было продемонстрировано, что ИЛ17-продуцирующие Foxp3+ регуляторные клетки еще сохраняют свою супрессорную функцию [63–65]. Переход $T_{\text{рег}}$ в ИЛ17-продуцирующие клетки зависит от баланса между ИЛ2 и ИЛ6 и может быть усилен в среде провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ23 [66, 67]. На основании представленных данных можно предположить, что уменьшение числа $T_{\text{рег}}$ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями связано с повышенной конверсией этих клеток в воспалительной среде в ИЛ17-продуцирующие.

Уровень $T_{\text{рег}}$ в периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите

В настоящее время в литературе представлено большое количество работ, посвященных оценке числа и фенотипа $T_{\text{рег}}$ при РА (табл. 1). Результаты подавляющего большинства исследований указывают на увеличение содержания $T_{\text{рег}}$ в синовиальной жидкости (СЖ) пациентов с РА [68, 69, 71–74, 79, 82, 83, 90], однако данные об уровне этой клеточной субпопуляции в периферической крови весьма противоречивы. Большинство исследователей наблюдали уменьшение процентного содержания циркулирующих $T_{\text{рег}}$ [69, 79, 82, 84–86, 88], в то время как в других работах выявлено его увеличение [71, 80] или отсутствие отличий соответствующего показателя от здоровых доноров [72, 73, 75, 76, 78, 83, 89] или пациентов с ОА [90]. Вероятно, подобное несоответствие связано со сложностью выделения данной клеточной субпопуляции из общего пула Т-лимфоцитов в связи с отсутствием универсального поверхностного маркера $T_{\text{рег}}$. В более ранних исследованиях $T_{\text{рег}}$ определяли как CD4+CD25+ лимфоциты и не оценивали экспрессию Foxp3 [68, 69, 71–73, 75, 76]; G. Nap и соавт. [80] отметили, что среди CD25+ клеток встречаются Foxp3- Т-лимфоциты, которые не могут считаться регуляторными; вероятно, с этим могут быть связаны завышенные уровни $T_{\text{рег}}$ в периферической крови при РА. Полагают, что количественный дефект CD4+CD25+Foxp3+CD127- регуляторных клеток особенно характерен для раннего РА и ассоциируется с риском развития РА у бессимптомных пациентов, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [92, 93]. Как уже говорилось выше, уровень $T_{\text{рег}}$ в СЖ пациентов с РА значительно повышен; также многочисленные публикации продемонстрировали сохранение супрессорного эффекта данных клеток *in vitro*, тем не менее воспалительная среда сустава может заметно снижать их активность. При этом на экспериментальных моделях, а также у пациентов с ревматическими заболеваниями была продемонстрирована потеря способ-

Таблица 1 Содержание $T_{\text{рег}}$ в периферической крови, СЖ и СТ больных РА

Источник	Содержание $T_{\text{рег}}$			Оценка экспрессии FoxP3	Супрессорная активность $T_{\text{рег}}$	
	ПК	СЖ	СТ		ПК	СЖ
D. Cao и соавт. (2003) [68]	Не отличается от здоровых доноров	↑ по сравнению с ПК при РА	Нет данных	Нет	Нет данных	Сохранена
D. Cao и соавт. (2004) [69]	↓ по сравнению со здоровыми донорами	То же	« «	Нет	« «	«
M.R. Ehrenstein и соавт. (2004) [70]	Нет данных	Нет данных	« «	Да	Ослаблена	Нет данных
J. van Amelsfort и соавт. (2004) [71]	↑ по сравнению со здоровыми донорами	↑ по сравнению с ПК при РА	« «	Нет	Сохранена	↑ по сравнению с ПК при РА
M. Möttönen и соавт. (2005) [72]	Не отличается от здоровых доноров	То же	« «	Да	Нет данных	Сохранена
M.-F. Liu и соавт. (2005) [73]	То же	« «	« «	Нет	Сохранена	«
D. Cao и соавт. (2006) [74]	Нет данных	« «	« «	Да	Нет данных	«
E.J. Dombrecht и соавт. (2006) [75]	Не отличается от здоровых доноров	Нет данных	« «	Нет	« «	Нет данных
J. van Amelsfort и соавт. (2007) [76]	Нет данных	« «	« «	Нет	Сохранена	Сохранена
F. Behrens и соавт. (2007) [77]	« «	« «	Выявлены	Да	Нет данных	Нет данных
S.C. Lin и соавт. (2007) [78]	Не отличается от здоровых доноров	« «	Нет данных	Да	« «	« «
Z. Jiao и соавт. (2007) [79]	↓ по сравнению со здоровыми донорами	↑ по сравнению с ПК при РА	« «	Да	« «	« «
G.M. Han и соавт. (2008) [80]	↑ по сравнению со здоровыми донорами	Нет данных	« «	Да	Сохранена	« «
S. Raghavan и соавт. (2009) [81]	Нет данных	« «	Выявлены	Да	Нет данных	Сохранена
J.M. Sempere-Ortells и соавт. (2009) [82]	↓ по сравнению со здоровыми донорами	« «	Нет данных	Да	« «	Нет данных
C. Dejaco и соавт. (2010) [83]	Не отличается от здоровых доноров	↑ по сравнению с ПК при РА	« «	Нет	« «	« «
S.-Y. Kawashiri и соавт. (2011) [84]	↓ по сравнению со здоровыми донорами	Нет данных	« «	Нет	« «	« «
C. Lina и соавт. (2011) [85]	То же	« «	« «	Да	« «	« «
Q. Niu и соавт. (2012) [86]	« «	« «	« «	Да	« «	« «
E. Xq и соавт. (2012) [87]	Нет данных	« «	Выявлены	↑ по сравнению с СТ при ОА	« «	« «
M. Samson и соавт. (2012) [88]	↓ по сравнению со здоровыми донорами	« «	Нет данных	Да	Сохранена	« «
L. Ji и соавт. (2013) [89]	Не отличается от здоровых доноров	« «	« «	Да	Нет данных	« «
B. Moradi и соавт. (2014) [90]	Не отличается от пациентов с ОА	↑ по сравнению с ПК при РА	Выявлены	Да	« «	« «
G. Guggino и соавт. (2015) [91]	↓ по сравнению со здоровыми донорами	Нет данных	Нет данных	Да	« «	« «

Примечание. ПК – периферическая кровь, ОА – остеоартроз.

ности $T_{\text{рег}}$ ингибировать синтез ИЛ6 и интерферона γ (ИФН γ) эффекторными клетками при сохранении способности ограничивать их пролиферацию [70, 94]. Рядом авторов представлены данные о резистентности $T_{\text{эфф}}$ при РА к супрессии $T_{\text{рег}}$. E. Wehrens и соавт. [95] продемонстрировали снижение подавления активности Т-лимфоцитов, выделенных из СЖ пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), $T_{\text{рег}}$. Авторы установили, что

этот эффект не связан с функциональным дефектом самих $T_{\text{рег}}$, так как они подавляли активность $T_{\text{эфф}}$ периферической крови; вместе с тем $T_{\text{эфф}}$, выделенные из воспаленного сустава, в меньшей степени реагировали на супрессорные стимулы $T_{\text{рег}}$. Авторы сделали предположение, что подобный эффект, возможно, связан с гиперактивацией протеинкиназы В под влиянием провоспалительных цитокинов – ИЛ6 и фактора некроза опухоли α

(ФНО α). Еще одним механизмом резистентности эффекторных клеток может служить нарушение чувствительности этих клеток к PD-1-сигналикации, что было продемонстрировано А. Raptoroulou и соавт. [96] при культивировании клеток здоровых доноров в присутствии СЖ пациентов с РА.

Также в литературе представлены противоречивые данные о взаимосвязи уровня T_{reg} с клинико-лабораторными показателями активности РА. Так, в ряде работ выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между DAS28 и процентом циркулирующих Foxp3+ регуляторных клеток [82, 84, 86]; с другой стороны, среди пациентов с высокой активностью заболевания авторы регистрируют высокое содержание CD25+Foxp3+ Т-клеток [82, 89]. В СТ пациентов с РА F. Behrens и соавт. [77] описали прямую взаимосвязь между T-bet/FoxP3 mRNA и DAS28. Что касается уровня С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ, в литературе представлены противоречивые данные: ряд авторов продемонстрировали обратную взаимосвязь этих показателей с уровнем T_{reg} , другие исследователи никакой взаимосвязи не регистрировали [74, 79, 80, 84]. Также следует отметить, что ни в одной работе не выявлялась ассоциация процентного содержания T_{reg} с возрастом, полом, длительностью заболевания, серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП и эрозивным поражением суставов [74, 79, 80, 84].

Таким образом, несмотря на противоречивые данные, следует отметить, что в большинстве работ регистрируется уменьшение числа циркулирующих T_{reg} при РА. Увеличение содержания T_{reg} в СЖ, вероятно, имеет компенсаторное значение, связанное с подавлением выраженности местного воспаления.

Влияние терапии ревматоидного артрита

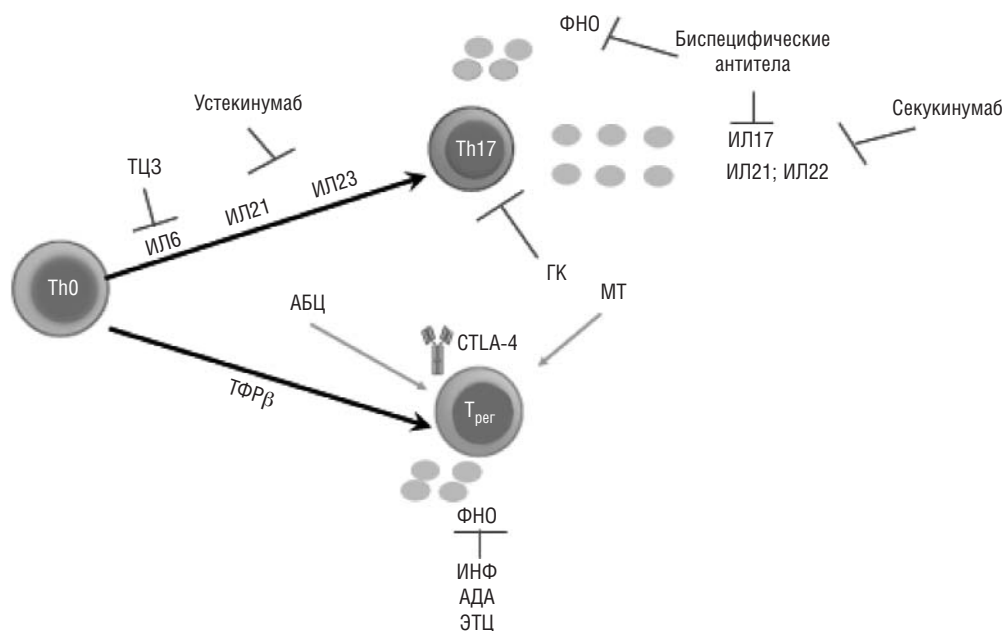
на уровень и функциональную активность T_{reg}

Современные принципы фармакотерапии РА основаны на ранней агрессивной терапии базисными про-

тивовоспалительными препаратами (БПВП), основным из которых является метотрексат (МТ), — концепция «окна возможностей», а также применении различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), как правило, моноклональных антител (мАТ) — ингибиторов провоспалительных цитокинов или их рецепторов, что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии заболевания [1]. Применение БПВП и ГИБП сопровождается определенным изменением уровня и функциональной активности T_{reg} , с чем в ряде случаев связывают лечебный эффект препаратов (см. рисунок, табл. 2).

Базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды

«Золотым стандартом» фармакотерапии РА в настоящее время является МТ. Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты) и, особенно, использование подкожных форм препарата позволяют повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни и снизить потребность в назначении ГИБП. В ряде работ продемонстрировано изменение уровня T_{reg} , а также соотношения $T_{reg}/Th17$ на фоне применения МТ. Х. Yu и соавт. [97] на мышинных моделях продемонстрировали увеличение содержания T_{reg} , снижение числа Th17-лимфоцитов, а также дендритных клеток на фоне комбинированной терапии МТ и циклофосфамидом. Также в ряде исследований был продемонстрирован эффект МТ в культурах клеток [91, 98, 99, 115]. При воздействии препарата на мононуклеарные клетки, выделенные из периферической крови пациентов с РА, регистрировали усиление продукции Foxp3, а также секреции CD4+ лимфоцитами ИЛ10, ТФР β , отмечено повышение супрессорной активности T_{reg} и снижение уровня мРНК ИЛ17 [98]. Е. Pericolini и соавт. [99] продемонстрировали способность МТ подавлять продукцию ИЛ17 и связанных с ним цитокинов



Основные мишени терапии БПВП и ГИБП (адаптировано из: Alunno A, et al. Mediators of inflammation. 2015: Article ID 751793). ТЦЗ — тоцилизумаб, АБЦ — абатацепт, ИНФ — инфликсимаб, АДА — адалимумаб, ЭТЦ — этанерцепт, ГЛК — глюкокортикоиды, ТФР β — трансформирующий фактор роста β

Таблица 2 Влияние современной терапии РА на уровень $T_{\text{рег}}$

Препарат	Источник	Число пациентов	Результат терапии
МТ	X. Yu и соавт. [97]	Экспериментальные модели	Увеличение содержания $T_{\text{рег}}$, снижение числа Th17-лимфоцитов, а также дендритных клеток
	Y. Li и соавт. [98]	Мононуклеарные клетки пациентов с РА	Усиление продукции Foxp3, а также секреции CD4+ лимфоцитами ИЛ10, TФР β , отмечено повышение супрессорной активности $T_{\text{рег}}$ и снижение уровня мРНК ИЛ17
	E. Pericolini и соавт. [99]	Мононуклеарные клетки пациентов с РА	Подавление продукции ИЛ17 и связанных с ним цитокинов ИЛ6, ИЛ22 и ИЛ23
	R. Peres и соавт. [100]	122 пациента с РА	В группе ответивших на терапию регистрировали увеличение пропорции Foxp3+ регуляторных клеток и продуцирующих ИЛ10 CD4+ лимфоцитов, а также более низкое процентное содержание CD4+ИЛ17+ (Th17) и CD4+ ИФН γ + (Th1) клеток, по сравнению с группой не ответивших на лечение. Авторы продемонстрировали роль CD39 в качестве предиктора эффективности терапии МТ: был выявлен более высокий уровень CD39 на поверхности $T_{\text{рег}}$, а также большее содержание CD4+CD39+CD25+ и CD4+CD39+CD25+Foxp3+ Т-лимфоцитов у ответивших на терапию МТ больных
	A. Cribbs и соавт. [101]	34 пациента с РА	Авторы представили данные, свидетельствующие о влиянии МТ на эпигенетические дефекты функции $T_{\text{рег}}$. На фоне лечения МТ отмечается усиление экспрессии FoxP3 и CTLA-4, связанное со снижением экспрессии гена ДНК метилтрансферазы, приводящим к существенному уменьшению метилирования ДНК, что способствует нормализации супрессивной функции $T_{\text{рег}}$
Гидрокси-хлорохин	J.C. da Silva и соавт. [102]	Мононуклеарные клетки пациентов с РА	Снижение продукции ИЛ17, ИЛ6 и ИЛ22
ГК	J.C. da Silva [103], B. de Paz [104]	13 пациентов с РА	Увеличение процентного содержания циркулирующих CD4+CD25+Foxp3+ $T_{\text{рег}}$ и CD25-Foxp3+ лимфоцитов
Ингибиторы ФНО α	M. Ehrenstein и соавт. [70]	27 пациентов с активным РА	Увеличение процентного содержания CD4+Foxp3+ клеток после начала терапии ИНФ, а также нормализация супрессорной функции этих клеток
	X. Valencia и соавт. [105]	15 пациентов с активным РА	После 3 мес применения ИНФ регистрировалась нормализация супрессорной функции $T_{\text{рег}}$ в отношении подавления синтеза ИФН γ и ФНО α эффекторными клетками, а также повышение экспрессии мРНК Foxp3 до уровня, сопоставимого с таковым у здоровых доноров
Ингибиторы рецепторов ИЛ6	Z. Huang и соавт. [106]	33 пациента с РА	Применение ЭТЦ сопровождается повышением уровня $T_{\text{рег}}$ и снижением содержания эффекторных клеток в периферической крови пациентов с РА
	M. Fujimoto и соавт. [107]	Экспериментальные модели	Снижение числа циркулирующих Th17-клеток при раннем применении антител к рецепторам ИЛ6, что коррелирует с уменьшением воспалительной активности заболевания
	M. Samson и соавт. [88]	15 пациентов с активным РА	На фоне терапии ТЦЗ регистрировалось уменьшение уровня Th17-лимфоцитов и повышение процентного количества $T_{\text{рег}}$
	B. Pesce и соавт. [108]	8 пациентов с активным РА	Увеличение числа $T_{\text{рег}}$ после 4 и 6 мес терапии ТЦЗ и отсутствие влияния препарата на содержание Th17-лимфоцитов
	J. Kikuchi и соавт. [109]	39 пациентов с РА	Достоверное повышение уровня CD4+CD25+CD127- $T_{\text{рег}}$ и отсутствие динамики числа Th17-лимфоцитов после 52 нед терапии ТЦЗ. Наиболее выраженное увеличение уровня $T_{\text{рег}}$ регистрировалось в группе пациентов, достигших ремиссии по CDAI на фоне лечения. Отрицательная корреляционная взаимосвязь между динамикой уровня $T_{\text{рег}}$ и изменением активности заболевания по SDAI
Анти-В-клеточная терапия	K. Hamel и соавт. [110]	Экспериментальные модели	Увеличение числа CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих Foxp3 и CD25, а также повышение их супрессорной активности. Однако динамики содержания $T_{\text{рег}}$ на фоне терапии РТМ выявлено не было
Блокада костимуляции Т-лимфоцитов	C. Alvarez-Quiroga и соавт. [111]	45 пациентов с РА	Снижение содержания CD4+CD25+Foxp3+ и CD4+CTLA4+ Т-лимфоцитов, а также значительное повышение супрессорной функции $T_{\text{рег}}$
	J. Pieper и соавт. [112]	33 пациента с РА	Снижение уровня Foxp3+, Helios+ и CD39+ Т-клеток после 3 мес терапии АБЦ. Также при культивировании СЖ <i>in vitro</i> в присутствии АБЦ регистрировалось снижение продукции ИФН γ эффекторными клетками, однако усиления функциональной активности $T_{\text{рег}}$ зарегистрировать не удалось
	A. Picchianti Diamanti и соавт. [113]	20 пациентов с РА	Отсутствие динамики уровня $T_{\text{рег}}$ на фоне терапии, однако было продемонстрировано восстановление нарушенной супрессорной функции $T_{\text{рег}}$ при использовании АБЦ
	M. Scarsi и соавт. [114]	24 пациента с РА	Повышение уровня $T_{\text{рег}}$ у пациентов с хорошим эффектом 6-месячного курса терапии АБЦ

ИЛ6, ИЛ22 и ИЛ23 в культурах мононуклеарных клеток пациентов с РА. Интересные данные были получены G. Guggino и соавт. [91], установившими снижение процентного содержания Th17-клеток у пациентов с ранним РА на фоне применения МТ *in vitro*. Также необходимо отметить, что МТ повышал продукцию Foxp3 мононуклеарными клетками периферической крови, вы-

деленными от больных РА, и не оказывал влияния на клетки здоровых доноров [99, 115]. R. Peres и соавт. [100] проанализировали уровень $T_{\text{рег}}$ у пациентов с РА в зависимости от эффективности МТ. В исследование было включено 122 пациента с РА, получавших МТ в стабильной дозе 15–20 мг/нед ≥ 4 нед. В зависимости от ответа на терапию все пациенты были разделены на

две группы: ответивших ($n=53$; DAS28 $<3,0$) и не ответивших ($n=69$; DAS28 $>4,0$) на терапию. В группе ответивших на терапию регистрировали увеличение пропорции Foxp3+ регуляторных клеток и продуцирующих ИЛ10 CD4+ лимфоцитов, а также более низкое процентное содержание CD4+ИЛ17+ (Th17) и CD4+ИФН γ + (Th1) клеток, по сравнению с группой не ответивших на лечение.

По-прежнему актуальной остается проблема персонализированного выбора оптимальной схемы лечения раннего РА. Диапазон времени, когда может быть получен максимальный эффект от противовоспалительных препаратов («окно возможностей»), составляет, по разным данным, 14–19 нед от начала заболевания [116], и назначение адекватной терапии именно в этот период позволяет добиться наилучших результатов. Поэтому по-прежнему актуальной остается проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае. Учитывая, что МТ является «золотым стандартом» терапии РА, поиск предикторов эффективности именно МТ представляется крайне необходимым. R. Porges и соавт. [100] продемонстрировали роль CD39 в качестве предиктора эффективности терапии МТ в группе из 122 пациентов с РА. Авторы выявили более высокий уровень CD39 на поверхности T_{reg} , а также большее содержание CD4+CD39+CD25+ и CD4+CD39+CD25+Foxp3+ Т-лимфоцитов у ответивших на терапию МТ, по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение. Уровень CD73+CD4+ клеток достоверно не различался среди ответивших и не ответивших на лечение. Также авторы проанализировали плотность CD39 на поверхности CD4+CD25+Foxp3+ клеток до и после терапии МТ и установили, что исходно более низкая экспрессия данного клеточного маркера ассоциируется с отсутствием эффекта МТ с более чем 99% вероятностью. Подобные результаты могут быть обусловлены одним из возможных механизмов действия МТ, связанным с поддержанием высокого внеклеточного уровня аденозина, являющегося «антивоспалительным» медиатором [117, 118]. CD39 обладает способностью катализировать внеклеточный гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ) и совместно с CD73 индуцирует синтез аденозина [119]. Блокирование аденозиновых рецепторов снижает противовоспалительный эффект МТ, что было продемонстрировано как в организме человека, так и на моделях лабораторных животных [120, 121]. Кроме того, МТ не оказывает противовоспалительного эффекта у мышей с дефицитом CD73 [122]. Экспрессия CD39 характерна для T_{reg} и определяет, видимо, один из иммуносупрессивных механизмов [119]. Аденозин подавляет T_{eff} посредством активации рецепторов аденозина 2a и 2b, которые блокируют пролиферацию клеток, высвобождение цитотоксических гранул и секрецию провоспалительных цитокинов [123–125]. Активация 2a-рецепторов увеличивает пролиферацию iT_{reg} путем ингибирования экспрессии ИЛ6 и повышения продукции ТФР β . Кроме того, аденозин может влиять на функцию дендритных клеток, модулируя их созревание и фенотип [126, 127].

Совсем недавно были получены новые данные, свидетельствующие о влиянии МТ на эпигенетические дефекты функции T_{reg} [30, 101]. Напомним, что эпигенетическая регуляция генов, в первую очередь метилирова-

ние ДНК, играет существенную роль в контроле их функции [23]; было продемонстрировано, что метилирование ДНК участвует в экспрессии транскрипционного регулятора T_{reg} — FoxP3 [23]. Недавно получены данные о том, что снижение функции T_{reg} у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП, ассоциируется со снижением экспрессии CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte protein 4) [30]. Полагают, что механизм, определяющий этот феномен, связан с усилением метилирования фактора транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T cells), располагающегося в промоторном участке гена CTLA-4. Это приводит к нарушению транскрипционной активности и, как следствие, снижению экспрессии CTLA-4 [30]. На фоне лечения МТ отмечается усиление экспрессии FoxP3 и CTLA-4, что способствует нормализации супрессивной функции T_{reg} . Механизм, лежащий в основе этого уникального эпигенетического эффекта МТ, связан со снижением экспрессии гена ДНК метилтрансферазы, приводящим к существенному уменьшению метилирования ДНК [101].

Применение других классов БПВП и ГК также оказывает определенное влияние на уровень T_{reg} при РА. J.C. da Silva и соавт. [102] сообщают об эффектах гидроксихлорохина, добавление которого к культурам мононуклеарных клеток пациентов с РА приводит к снижению продукции ИЛ17, ИЛ6 и ИЛ22.

Применение ГК при РА сопровождается увеличением процентного содержания циркулирующих CD4+CD25+Foxp3+ регуляторных клеток и CD25-Foxp3+ лимфоцитов [103, 104]. Напротив, в образцах синови, полученных от пациентов с РА до и после внутрисуставного введения ГК, регистрировали уменьшение экспрессии Foxp3, а следовательно, уменьшение числа Foxp3+ клеток, параллельно со снижением активности воспалительной реакции в целом [81]. Однако, учитывая пластичность T_{reg} , и возможное присутствие в синовии Foxp3+ ИЛ17-продуцирующих клеток, снижение экспрессии Foxp3, вероятно, связано с уменьшением именно этой клеточной субпопуляции.

Таким образом, МТ и, в определенной степени, ГК позитивно влияют на уровень и функциональную активность T_{reg} при РА, что, видимо, обуславливает один из возможных механизмов действия этой группы лекарственных препаратов. Представленные данные дают возможность лучше понять механизм действия МТ при РА, а также выявить вероятные предикторы эффективности терапии, что позволит персонализировать лечение на самых ранних стадиях заболевания.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Ингибиторы ФНО α являются эффективными средствами лечения РА. ФНО α — это плейотропный цитокин, обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Действие ФНО α на T_{reg} противоречиво. С одной стороны, имеются сообщения о негативном влиянии ФНО α на функциональную активность T_{reg} , которое опосредуется подавлением экспрессии Foxp3 [105]; с другой стороны, в литературе представлено большое количество данных, демонстрирующих позитивный эффект ингибиторов ФНО α на уровень и функциональную активность T_{reg} . Одна из первых работ по оценке влияния ИНФ на гомеостаз T_{reg} была представлена в 2004 г. M. Ehrenstein и соавт. [70].

На группе из 27 пациентов с активным РА они продемонстрировали увеличение процентного содержания CD4⁺Foxp3⁺ клеток после начала терапии ИНФ, а также нормализацию супрессорной функции этих клеток. После применения препарата T_{рег} пациентов с РА были способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов (ИНФγ и ФНОα) наравне с клетками здоровых доноров. X. Valencia и соавт. [105] в группе из 15 пациентов с активным РА после 3 мес применения ИНФ регистрировали нормализацию супрессорной функции T_{рег} в отношении подавления синтеза ИНФγ и ФНОα T_{эфф}, а также повышение экспрессии мРНК Foxp3 до уровня, сопоставимого с таковым у здоровых доноров. Влияние терапии АДА на уровень и функциональную активность T_{рег} противоречиво. E.J. Dombrecht и соавт. [75] и C. Blache и соавт. [128] не выявили изменений процентного содержания T_{рег} при РА на фоне терапии АДА. В работах других авторов было продемонстрировано повышение процентного уровня циркулирующих CD25⁺Foxp3⁺ Т-клеток при использовании АДА, что было связано с эффективностью терапии [94] или не зависело от нее [129, 130]. Кроме того, T_{рег}, выделенные из крови пациентов с РА и хорошим клиническим эффектом АДА, обладали более выраженной подавляющей активностью в отношении пролиферации эффекторных клеток [94, 130]. Также было установлено, что применение АДА сопровождается увеличением числа T_{рег}, подавляющих синтез ИНФγ и ИЛ17, что зависело от модуляции продукции ИЛ6 моноцитами. [94]. Применение ЭТЦ также сопровождается повышением уровня T_{рег} и снижением содержания эффекторных клеток в периферической крови пациентов с РА, что было продемонстрировано Z. Huang и соавт. [106] при сравнении эффекта комбинированной терапии МТ + ингибиторы ФНОα и монотерапии МТ в группе из 33 пациентов с активным РА. Молекулярные механизмы, лежащие в основе тормозящего влияния ФНОα на функциональную активность T_{рег}, можно объяснить рядом факторов. X. Valencia и соавт. [105] было продемонстрировано снижение уровня мРНК Foxp3 на фоне высокой концентрации ФНОα в кровотоке. Этот эффект, возможно, опосредуется ФНОР2, который присутствует на поверхности T_{рег}. H. Nie и соавт. [131] сообщают, что способность Foxp3 регулировать транскрипцию, а следовательно, и супрессорную активность T_{рег}, зависит от ФНОα-зависимого дефосфорилирования С-концевого участка ДНК-связывающего домена этой молекулы. Эффект связан с активностью протеинфосфатазы I, транскрипцию гена которой ФНОα индуцирует через активацию ядерного фактора каппа-В (NF-κB). Применение ингибиторов ФНОα сопровождается уменьшением продукции протеинфосфатазы I, увеличением фосфорилирования Foxp3 и повышением функциональной активности T_{рег}.

Эффекты ФНОα опосредуются двумя типами рецепторов: ФНОР1 (p55) и ФНОР2 (p75), которые могут быть связаны с поверхностью клеток, а также представлены растворимыми формами, обладающими способностью нейтрализовать действие ФНОα [132–134]. ФНОР1 представлен на большинстве клеток, с ним связана реализация ряда классических эффектов ФНОα (провоспалительных, цитотоксических, апоптотических) [135, 136]. В противоположность ему, ФНОР2 преимущественно отвечает за сигналы, обеспечивающие

активацию и пролиферацию лимфоцитов [137, 188]. Провоспалительные эффекты ФНОα хорошо известны и достаточно изучены в большом количестве клинических исследований, однако в ряде работ обсуждается противовоспалительное и иммунодепрессивное действие ФНОα [139–141]. Это было продемонстрировано на модели развития сахарного диабета 1-го типа, а также волчаночного нефрита у лабораторных животных [142–144]. Таким образом, на мышинных моделях аутоиммунных заболеваний продемонстрированы различные эффекты ФНОα, опосредующие как подавление, так и стимуляцию аутоиммунной патологии, что, вероятно, зависит от стадии заболевания, генетической предрасположенности, длительности и сроков секреции ФНОα. Следует уточнить, что применение ингибиторов ФНОα, как правило, оказывает положительный эффект на течение РА и воспалительных заболеваний кишечника, но у ряда пациентов отмечено развитие неблагоприятных реакций в виде волчаночноподобного аутоиммунного синдрома и воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [145]. Применение ингибиторов ФНОα при рассеянном склерозе приводит к активации иммунной системы и обострению заболевания [145]. На сегодняшний день клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе контрастных эффектов ФНОα, а также ингибиторов ФНОα в отношении аутоиммунитета, остаются не до конца понятными. X. Chen и соавт. [146] на мышинных моделях продемонстрировали высокий уровень ФНОР2 на поверхности T_{рег} в тимусе (>80%), а также на периферических CD4⁺ клетках по сравнению с CD8⁺ лимфоцитами. В недавних исследованиях было показано, что ФНОР2 играет решающее значение в экспансии CD4⁺ и CD8⁺ T_{рег} [147, 148]. Foxp3⁺ Т-лимфоциты здоровых доноров экспрессируют значительно более высокие уровни ФНОР2 (около 70%), по сравнению с Foxp3⁻ T_{эфф} (около 20%). Связывание ФНОα с ФНОР2 способствует выживанию T_{рег} при онкологических заболеваниях [149]. Важно отметить, что экспрессия ФНОР2 у мышей характерна для субпопуляции T_{рег} с максимальными супрессорными свойствами [146, 150], также эти клетки отличаются высоким пролиферативным потенциалом [150]. T_{рег} с дефицитом ФНОР2 не способны контролировать воспалительные реакции *in vivo* [151]. T_{эфф} характеризуются низкой экспрессией ФНОР2 в покое ($<10\%$), однако после стимуляции экспрессия ФНОР2 может достигать 30% и более даже в присутствии T_{рег} [152], что ассоциируется с резистентностью T_{эфф} к подавляющим стимулам у лабораторных животных [150, 153]. Таким образом, ФНОα может оказывать стимулирующее влияние как на T_{рег}, так и на T_{эфф}, которое, вероятно, опосредуется одним и тем же ФНОР2. X. Chen и соавт. [154] предложили двухфазную модель развития иммунной реакции: на начальной стадии ФНОα вызывает активацию T_{эфф} и T_{рег} и освобождает эффекторные клетки от тормозящего влияния T_{рег}, что позволяет им обеспечивать эффективную иммунную реакцию против патогенов. Позднее за счет более высокой экспрессии ФНОР2 на T_{рег} происходит активация и пролиферация T_{рег} в значительно больших количествах, что может являться причиной накопления активированных T_{рег} в очаге хронической инфекции, при аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Таким образом, стиму-

лирующее действие ФНО α на T_{reg} представляет собой важный противовоспалительный механизм обратной связи, необходимый для прекращения слишком длительного или чрезмерного воспаления.

Однако следует отметить, что большинство данных, демонстрирующих позитивное влияние ФНО α на функциональную активность T_{reg} , получены на мышиных моделях и не были подтверждены на клетках человека. Вероятно, T_{reg} мышей и человека могут по-разному реагировать на ФНО α , и большинство данных демонстрируют негативное влияние ФНО α на функцию T_{reg} человека. Однако результаты исследований по данному вопросу весьма противоречивы и требуют дальнейшего подтверждения.

Ингибиторы рецепторов интерлейкина 6

Учитывая важную роль ИЛ6 в регуляции функциональной активности T_{reg} и возможность их дифференцировки в сторону продуцирующих ИЛ17 клеток, влияние ТЦЗ — гуманизированных МАТ к рецепторам ИЛ6 — на соотношение $T_{reg}/Th17$ -клеток представляется крайне интересным. М. Fujimoto и соавт. [107] на модели экспериментального артрита у лабораторных животных продемонстрировали снижение числа циркулирующих Th17-клеток при раннем применении антител к рецепторам ИЛ6, что коррелировало с уменьшением воспалительной активности заболевания. М. Samson и соавт. [88] проанализировали влияние ТЦЗ на соотношение $T_{reg}/Th17$ -клеток в группе из 15 пациентов с активным РА. До начала терапии у них регистрировалось повышение процентного содержания CD4+ИЛ17+ Т-лимфоцитов и снижение уровня CD4+CD25+Foxp3+ клеток по сравнению со здоровыми донорами, однако супрессорная функция T_{reg} не была нарушена. На фоне терапии ТЦЗ наблюдалось достоверное снижение активности заболевания, а также уменьшение уровня Th17 лимфоцитов (с 0,9 до 0,45%) и повышение процентного содержания T_{reg} (3,05 и 3,94%). В. Pesce и соавт. [108] также выявили увеличение числа T_{reg} после 4 и 6 мес терапии ТЦЗ в группе из 8 пациентов с активным РА, но не отметили влияния препарата на содержание Th17-лимфоцитов. J. Kikuchi и соавт. [109] в группе из 39 пациентов с РА продемонстрировали достоверное повышение уровня CD4+CD25+CD127- T_{reg} и отсутствие динамики числа Th17-лимфоцитов после 52 нед терапии ТЦЗ. Наиболее выраженное увеличение уровня T_{reg} регистрировалось в группе пациентов, достигших ремиссии по CDAI на фоне лечения. Также авторами была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между динамикой уровня T_{reg} и изменением активности заболевания по SDAI ($r=-0,4$; $p=0,01$). Положительное влияние ТЦЗ на уровень T_{reg} было продемонстрировано рядом других исследователей [155]. А. Thiolat и соавт. [156] проанализировали экспрессию CD39 на поверхности T_{reg} на фоне применения ТЦЗ у 15 пациентов с РА. CD39 определяет один из иммуносупрессивных механизмов T_{reg} ; данный маркер экспрессируют около 50% T_{reg} здоровых доноров. Экспрессия CD39 T_{reg} достоверно повышалась при применении ТЦЗ и в группе ответивших на терапию была выше, чем у тех, кто не ответил на лечение (72 ± 4 и $44\pm8\%$ соответственно; $p<0,05$). Эти различия были зафиксированы уже через 1 мес после начала терапии ТЦЗ, но достигали статистической достоверности после

3 мес применения препарата. Также авторами была продемонстрирована более выраженная иммуносупрессорная активность CD39+ T_{reg} по сравнению с CD39- T_{reg} . Содержание Th17-лимфоцитов существенно не менялось.

Таким образом, применение ТЦЗ сопровождается достоверным повышением уровня и функциональной активности T_{reg} , а также уменьшением соотношения Th17/ T_{reg} .

Другие группы генно-инженерных биологических препаратов

Анти-В-клеточная терапия

Ритукисмаб (РТМ) — химерные МАТ к антигену CD20 В-лимфоцитов — является эффективным препаратом в терапии РА. Механизм действия РТМ при РА до сих пор вызывает определенный интерес. Снижение числа В-лимфоцитов, регистрирующееся на фоне терапии, не всегда коррелирует с клиническим эффектом препарата; в связи с этим было высказано предположение о возможном влиянии РТМ на уровень и функциональную активность T_{reg} . К. Namel и соавт. [110] на модели артрита мышей, индуцированного протеогликаном, при введении МАТ к CD20 выявили увеличение числа CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих Foxp3 и CD25, а также повышение их супрессорной активности. Однако динамики количества T_{reg} на фоне терапии РТМ выявлено не было [157].

Блокада костимуляции Т-лимфоцитов

Учитывая важное значение CTLA-4 в ингибировании Т-клеточного иммунного ответа, а также снижение экспрессии данного маркера на поверхности T_{reg} при РА, особый интерес представляет изучение влияния АБЦ на уровень и функциональную активность T_{reg} при РА. АБЦ представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA-4 человека, связанного с модифицированным Fc-фрагментом (CH2- и CH3-областями) IgG1. В литературе представлены противоречивые данные о влиянии АБЦ на функциональную активность T_{reg} . С. Alvarez-Quiroga и соавт. [111] в группе из 45 пациентов с РА (30 из них получали АБЦ и 15 — стандартную терапию БПВП) выявили снижение содержания CD4+CD25+Foxp3+ и CD4+CTLA4+ Т-лимфоцитов, а также значительное повышение супрессорной функции T_{reg} на фоне лечения АБЦ. Сходные результаты были получены J. Piere и соавт. [112] в группе из 33 пациентов с РА. Авторами было продемонстрировано снижение уровня Foxp3+, Helios+ и CD39+ Т-клеток после 3 мес терапии АБЦ. Также при культивировании СЖ *in vitro* в присутствии АБЦ регистрировалось снижение продукции ИФН γ эффекторными клетками, однако усиления функциональной активности T_{reg} зарегистрировать не удалось. А. Picchianti Diamanti и соавт. [113] проанализировали влияние 6-месячного курса терапии АБЦ на уровень Т- и В-лимфоцитов в группе из 20 пациентов с РА, у которых терапия ингибиторами ФНО α была неэффективной. Авторам не удалось выявить динамики уровня T_{reg} на фоне терапии, однако было продемонстрировано восстановление нарушенной супрессорной функции T_{reg} при использовании АБЦ. М. Scarsi и соавт. [114] в группе из 24 пациентов с РА обнаружили повышение уровня T_{reg} у пациентов

с хорошим эффектом 6-месячного курса терапии АБЦ (n=17). Интерес вызывает недавно представленный клинический случай 14-летней пациентки из Кореи с впервые выявленным генетическим дефектом CTLA-4 и развитием множественных аутоиммунных нарушений. Применение АБЦ привело к частичной редукции клинической симптоматики, что не наблюдалось при использовании ГК и других классов лекарственных препаратов [158].

Заключение

Таким образом, $T_{\text{рег}}$ в настоящее время отводят важную роль в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний, в частности РА. Снижение уровня и функциональной активности $T_{\text{рег}}$, вероятно, лежит в основе развития неконтролируемого хронического воспаления, приводящего к множественным органам повреждением. Сложности в изучении данной проблемы связаны, в первую очередь, с трудностями определения $T_{\text{рег}}$ в периферической крови в связи с отсутствием универсального поверхностного маркера данной клеточной субпопуляции, с феноменом «пластичности» $T_{\text{рег}}$ — способностью их к быстрому переходу в эффекторные Th17-лимфоциты, а также необходимостью не только количественного определения, но и оценки функциональной активности $T_{\text{рег}}$, а также их способности к активной иммуносупрессии. Большинство исследователей указывают на отрицательную корреляционную взаимосвязь уровня $T_{\text{рег}}$ с показателями активности РА, однако эти результа-

ты все же достаточно противоречивы, малочисленны и требуют дальнейшего уточнения. Не до конца понятными остаются данные о повышенном уровне $T_{\text{рег}}$ в СЖ пациентов с РА.

Большое количество работ демонстрирует позитивное влияние современной терапии РА БПВП и ГИБП на уровень и функциональную активность $T_{\text{рег}}$, с чем, вероятно, может быть связан один из возможных механизмов их действия. Однако ряд исследований представляют противоречивые данные о динамике уровня $T_{\text{рег}}$ на фоне лечения. Также имеются единичные работы, демонстрирующие роль $T_{\text{рег}}$ в качестве предикторов эффективности терапии БПВП. Анализ существующих наблюдений указывает на необходимость дальнейших исследований, призванных улучшить наше понимание роли $T_{\text{рег}}$ в развитии аутоиммунных заболеваний, а также обеспечить возможность реализации их терапевтического потенциала.

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. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356–61. doi: 10.1038/nature01661
3. Choy E, Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907–16. doi: 10.1056/NEJM200103223441207
4. Weyand C, Goronzy J. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis. *Ann NY Acad Sci*. 2003;987:140–9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06042.x
5. Cope A. T cells in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther*. 2008;10 Suppl 1:S1. doi: 10.1186/ar2412
6. Choy E. Selective modulation of T cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:510–8.
7. Klimiuk PA, Yang H, Goronzy JJ, Weyand CM. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent. *Clin Immunol*. 1999;90:65–78. doi: 10.1006/clim.1998.4618
8. Steward-Tharp S, Song Y, Siegel R, O'Shea J. New insights into T cells biology and T cells directed therapy for autoimmunity inflammation and immunosuppression. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1183:123–48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05124.x
9. Быковская СН, Насонов ЕЛ. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):81–4. [Bykovskaya SN, Nasonov EL. Role of immunosuppression defects in the development of autoimmune diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):81–4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-623
10. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775–87. doi: 10.1016/j.cell.2008.05.009
11. Zeng H, Chi H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation. *Oncol Immunology*. 2013;2(11):e26586. Epub 2013 Oct 21. doi: 10.4161/onci.26586
12. Lahl K, Loddenkemper C, Drouin C, et al. Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells induces a scurfy-like disease. *J Exp Med*. 2007;204(1):57–63. doi: 10.1084/jem.20061852. Epub 2007 Jan 2.
13. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:849–59. doi: 10.1038/nri2889
14. Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun*. 2005;25 Suppl:56–62. doi: 10.1016/j.jaut.2005.04.008
15. Rudensky AY. Regulatory T cells and FoxP3. *Immunol Rev*. 2011;241:260–8. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01018.x
16. Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol*. 2013;14:300–8. doi: 10.1038/ni.2554
17. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*. 2009b;30:899–911. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.019
18. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:490–500. doi: 10.1038/nri2785
19. Tran DQ, Andersson J, Hardwick D, et al. Selective expression of latency-associated peptide (LAP) and IL-1 receptor type I/II (CD121a/CD121b) on activated human FOXP3+ regulatory T cells allows for their purification from expansion cultures. *Blood*. 2009a;113:5125–33. doi: 10.1182/blood-2009-01-199950

20. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Sep;10(9):543-51. doi: 10.1038/nrhheum.2014.105
21. Prakken B, Wehrens E, van Wijk F. Quality or Quantity? Unraveling the role of T reg cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:552-4. doi: 10.1002/art.37831
22. Kmiecik M, Gowda M, Graham L, et al. Human T cells express CD25 and Foxp3 upon activation and exhibit effector/memory phenotypes without any regulatory/suppressor function. *J Transl Med*. 2009;7:89. doi: 10.1186/1479-5876-7-89
23. Kennedy A, Schmiadt EM, Cribbs AP, et al. A novel upstream enhancer of FOXP3, sensitive to methylation-induced silencing, exhibit dysregulated methylation in rheumatoid arthritis Treg cells. *Eur J Immunol*. 2014;44:2668-78. doi: 10.1002/eji.201444453
24. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med*. 2006;203:1693-700. doi: 10.1084/jem.20060468
25. Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, McCune JM. Human CD4+ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor α chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *J Immunol Met*. 2007;319:41-52. doi: 10.1016/j.jim.2006.10.008
26. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells. *J Exp Med*. 2006;203:1701-1. doi: 10.1084/jem.20060772
27. Linsley PS, Greene JL, Tan P, et al. Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes. *J Exp Med*. 1992;176:1595-604. doi: 10.1084/jem.176.6.1595
28. Harper K, Balzano C, Rouvier E, et al. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location. *J Immunol*. 1991;147:1037-44.
29. Yokosuka T, Kobayashi W, Takamatsu M, et al. Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation. *Immunity*. 2010;33:326-39. doi: 10.1016/j.immuni.2010.09.006
30. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Regulatory T cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the IDO pathway. *Arthritis Rheum*. 2014 Sep;66(9):2344-54. doi: 10.1002/art.38715
31. Schneider H, Downey J, Smith A, et al. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4. *Science*. 2006;313:1972-5. doi: 10.1126/science.1131078
32. Hutloff A, Dittrich AM, Beier KC, et al. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature*. 1999;397:263-6. doi: 10.1038/16717
33. Yoshinaga SK, Whoriskey JS, Khare SD, et al. T-cell co-stimulation through B7RP-1 and ICOS. *Nature*. 1999;402:827-32. doi: 10.1038/45582
34. Kroczeck RA, Mages HW, Hutloff A. Emerging paradigms of T-cell co-stimulation. *Curr Opin Immunol*. 2004;16:321-7. doi: 10.1016/j.coi.2004.03.002
35. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Ann Rev Immunol*. 2005;23:515-48. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611
36. Sperling AI, Bluestone JA. ICOS costimulation: it's not just for TH2 cells anymore. *Nat Immunol*. 2001;2:573-4. doi: 10.1038/89709
37. Bonhagen K, Liesenfeld O, Staderker MJ, et al. ICOS Th cells produce distinct cytokines in different mucosal immune responses. *Eur J Immunol*. 2003;33:392-401. doi: 10.1002/immu.200310013
38. Burmeister Y, Lischke T, Dahler A, et al. ICOS controls the pool size of effector-memory and regulatory T cells. *J Immunol*. 2008;180:774-82. doi: 10.4049/jimmunol.180.2.774
39. Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Augmented ICOS expression in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2013;52:242-51. doi: 10.1093/rheumatology/kes258
40. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2003;4:261-8. doi: 10.1038/ni902
41. Bishop GA, Hostager BS. The CD40-CD154 interaction in B cell-T cell liaisons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:297-309. doi: 10.1016/S1359-6101(03)00024-8
42. O'Sullivan B, Thomas R. CD40 and dendritic cell function. *Crit Rev Immunol*. 2003;23:83-107. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v23.i12.50
43. Peters A, Stunz L, Bishop G. CD40 and autoimmunity: the dark side of a great activator. *Semin Immunol*. 2009 Oct;21(5):293-300. doi: 10.1016/j.smim.2009.05.012
44. Munroe M. Functional roles for T cell CD40 in infection and autoimmune disease: The role of CD40 in lymphocyte homeostasis. *Semin Immunol*. 2009;21(5):283-8. doi: 10.1016/j.smim.2009.05.008
45. Berner B, Wolf G, Hummel KM, et al. Increased expression of CD154 on CD4+ T cells as a marker of disease activity in RA. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:190-5. doi: 10.1136/ard.59.3.190
46. Hill D, Eastaff-Leung N, Bresatz-Atkins S, et al. Inhibition of activation induced CD154 on CD4+CD25- cells: a valid surrogate for human Treg suppressor function. *Immunol Cell Biol*. 2012;90:812-21. doi: 10.1038/icb.2012.18
47. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. 2007; 8:239-45. doi: 10.1038/ni1443
48. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19:813-24. doi: 10.1093/intimm/dxm057
49. Nurieva RI, Liu X, Dong C. Yin-Yang of costimulation: crucial controls of immune tolerance and function. *Immunol Rev*. 2009;229:88-100. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00769.x
50. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
51. Freeman GJ, Wherry EJ, Ahmed R, Sharpe AH. Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1-PD-1 ligand blockade. *J Exp Med*. 2006;203:2223-7. doi: 10.1084/jem.20061800
52. Francisco L, Sage P, Sharpe A. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236:219-42. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x
53. Fife B, Pauken K. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1217:45-59. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x
54. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med*. 2014;20:62-70. doi: 10.1038/nm.3432
55. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183:2593-603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593
56. Moran EM, Mullan R, McCormick J, et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix- and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor- α , Oncostatin M and response to biologic therapies. *Arthr Res Ther*. 2009;11:R113. doi: 10.1186/ar2772
57. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006;203:2673-82. doi: 10.1084/jem.20061775
58. Abdulahad W, Boots A, Kallenberg C. FoxP3+ CD4+ T cells in systemic autoimmune diseases: the delicate balance between true regulatory T cells and effector Th-17 cells. *Rheumatology*. 2011;50:646-56. doi: 10.1093/rheumatology/keq328
59. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441:235-8. doi: 10.1038/nature04753

60. Du J, Huang C, Zhou B, Ziegler SF. Isoform-specific inhibition of ROR alpha-mediated transcriptional activation by human FOXP3. *J Immunol*. 2008;180:4785-92. doi: 10.4049/jimmunol.180.7.4785
61. Koenen HJ, Smeets RL, Vink PM, et al. Human CD25^{high}Foxp3^{pos} regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells. *Blood*. 2008;112:2340-52. doi: 10.1182/blood-2008-01-133967
62. Ayyoub M, Deknuydt F, Raimbaud I, et al. Human memory FOXP3⁺ Tregs secrete IL-17 ex vivo and constitutively express the T(H)17 lineage-specific transcription factor RORgamma t. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:8635-40. doi: 10.1073/pnas.0900621106
63. Voo KS, Wang YH, Santori FR, et al. Identification of IL-17-producing FOXP3⁺ regulatory T cells in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:4793-8. doi: 10.1073/pnas.0900408106
64. Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, et al. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood*. 2009;113:4240-9. doi: 10.1182/blood-2008-10-183251
65. Wang T, Sun X, Zhao J. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2014;0:1-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204228
66. Harris KM, Fasano A, Mann DL. Monocytes differentiated with IL-15 support Th17 and Th1 responses to wheat gliadin: implications for celiac disease. *Clin Immunol* 2010;135:430-9. doi: 10.1016/j.clim.2010.01.003
67. Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR, et al. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol*. 2003;170:2106-12. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.2106
68. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, et al. Isolation and functional characterization of regulatory CD25^{bright}CD4⁺ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2003;33:215-23. doi: 10.1002/immu.200390024
69. Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthr Res Ther*. 2004;6:R335-46. doi: 10.1186/ar1192
70. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFα therapy. *J Exp Med*. 2004;200(3):277-85. doi: 10.1084/jem.20040165. Epub 2004 Jul 26.
71. Van Amelsfort JMR, Jacobs KMG, Bijlsma JMW, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2775-85. doi: 10.1002/art.20499
72. Mottonen M, Heikkinen J, Mustonen L, et al. CD4⁺ CD25⁺ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exper Immunol*. 2005;140:360-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02754.x
73. Liu M-F, Wang C-R, Fung L-L, et al. The presence of cytokine-suppressive CD4⁺CD25⁺ T cells in the peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2005;62:312-7. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01656.x
74. Cao D, Borjesson O, Larsson P, et al. FOXP3 identifies regulatory CD25^{bright}CD4⁺ T cells in rheumatic joints. *Scand J Immunol*. 2006;63:444-52. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.001755.x
75. Dombrecht EJ, Aerts NE, Schuerwegh AJ, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (Adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol*. 2006;24:31-7.
76. Van Amelsfort JMR, Van Roon JAG, Noordegraaf M, et al. Proinflammatory mediator-induced reversal of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:732-42. doi: 10.1002/art.22414
77. Behrens F, Himsel A, Rehart S, et al. Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1151-6. doi: 10.1136/ard.2006.068320
78. Lin SC, Chen K-H, Lin C-H, et al. The quantitative analysis of peripheral blood FOXP3-expressing T cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:987-96. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01882.x
79. Jiao Z, Wang W, Jia R, et al. Accumulation of FoxP3-expressing CD4⁺CD25⁺ T cells with distinct chemokine receptors in synovial fluid of patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:428-33. doi: 10.1080/03009740701482800
80. Han GM, O'Neil-Andersen NJ, Zurier RB, Lawrence DA. CD4⁺CD25^{high} T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol*. 2008;253:92-101. doi: 10.1016/j.cellimm.2008.05.007
81. Raghavan S, Cao D, Widhe M, et al. FOXP3 expression in blood, synovial fluid and synovial tissue during inflammatory arthritis and intra-articular corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1908-15. doi: 10.1136/ard.2008.100768
82. Sempere-Ortells JM, Perez-Garcia V, Marin-Alberca G, et al. Quantification and phenotype of regulatory T cells in rheumatoid arthritis according to disease activity Score-28. *Autoimmunity*. 2009;42:636-45. doi: 10.3109/08916930903061491
83. Dejaco C, Duftner C, Klauser A, Schirmer M. Altered T-cell subtypes in spondyloarthritis, rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Int*. 2010;30:297-303. doi: 10.1007/s00296-009-0949-9
84. Kawashiri S-Y, Kawakami A, Okada A, et al. CD4⁺CD25^{high}CD127^{low/-} Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:2517-21. doi: 10.3899/jrheum.110283
85. Lina C, Conghua W, Nan L, Ping Z. Combined treatment of etanercept and MTX reverses Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011;31:596-605. doi: 10.1007/s10875-011-9542-6
86. Niu Q, Cai B, Huang Z-C, et al. Disturbed Th17/Treg balance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32:2731-6. doi: 10.1007/s00296-011-1984-x
87. Xq E, Meng HX, Cao Y, et al. Distribution of regulatory T cells and interaction with dendritic cells in the synovium of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:413-20. doi: 10.3109/03009742.2012.696135
88. Samson M, Audia S, Janikashvili N, et al. Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2499-503. doi: 10.1002/art.34477
89. Ji L, Geng Y, Zhou W, Zhang Z. A study on relationship among apoptosis rates, number of peripheral T cell subtypes and disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:167-71. doi: 10.1111/1756-185X.12211
90. Moradi B, Schnatzer P, Hagmann S, et al. CD4⁺CD25⁺/highCD127^{low/-} regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints — analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthr Res Ther*. 2014;16:R97. doi: 10.1186/ar4545
91. Guggino G, Giardina A, Ferrante A, et al. The in vitro addition of methotrexate and/or methylprednisolone determines peripheral reduction in Th17 and expansion of conventional Treg and of IL-10 producing Th17 lymphocytes in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35:171-5. doi: 10.1007/s00296-014-3030-2
92. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4⁺CD25^{high} regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1210-7. doi: 10.1093/rheumatology/kei089

93. Hensor RMA, Hunt L, Patmar R, et al. Predicting the evaluation of inflammatory arthritis in ACPA-positive individuals: can T-cell subset help? *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 1:A14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205124.32
94. McGovern JL, Nguyen DX, Notley CA, et al. Th17 cells are restrained by T reg cells via the inhibition of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis responding to anti-tumor necrosis factor antibody therapy. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3129-38. doi: 10.1002/art.34565
95. Wehrens EJ, Mijneer G, Duurland CL, et al. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells. *Blood*. 2011;118:3538-48. doi: 10.1182/blood-2010-12-328187
96. Raptopoulou AP, Bertsias G, Makrygiannakis D, et al. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1870-80. doi: 10.1002/art.27500
97. Yu X, Wang C, Luo J, et al. Combination with methotrexate and cyclophosphamide attenuated maturation of dendritic cells: inducing treg skewing and Th17 suppression *in vivo*. *Clin Devel Immunol*. 2013;Article ID 238035, 12 p.
98. Li Y, Jiang L, Zhang S, et al. Methotrexate attenuates the Th17/IL-17 levels in peripheral blood mononuclear cells from healthy individuals and RA patients. *Rheumatol Internat*. 2012;32:2415-22. doi: 10.1007/s00296-011-1867-1
99. Pericolini E, Gabrielli E, Alunno A, et al. Functional improvement of regulatory T cells from rheumatoid arthritis subjects induced by capsular polysaccharide glucuronoxylomannogalactan. *PLoS One*. 2014;9:Article ID e111163. doi: 10.1371/journal.pone.0111163
100. Peres R, Liew F, Talbot J, et al. Low expression of CD39 on regulatory T cells as a biomarker for resistance to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *PNAS*. 2015;122:2509-14. doi: 10.1073/pnas.1424792112
101. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the FoxP3 upstream enhancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1182-92. doi: 10.1002/art.39031
102. Da Silva JC, Mariz HA, da Rocha LF Jr, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics*. 2013;68:766-71. doi: 10.6061/clinics/2013(06)07
103. De Paz B, Alperi-Lopez M, Ballina-Garcia FJ, et al. Cytokines and regulatory T cells in rheumatoid arthritis and their relationship with response to corticosteroids. *J Rheumatol*. 2010;37:2502-10. doi: 10.3899/jrheum.100324
104. De Paz B, Prado C, Alperi-Lopez M, et al. Effects of glucocorticoid treatment on CD25-FOXP3+ population and cytokine producing cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51:1198-207. doi: 10.1093/rheumatology/kes039
105. Valencia X, Stephens G, Goldbach-Mansky R, et al. TNF down modulate the function of human CD4+CG25hiT-regulatory cells. *Blood*. 2006;108(1):253-61. doi: 10.1182/blood-2005-11-4567
106. Huang Z, Yang B, Shi Y, et al. Anti-TNF- α therapy improves Treg and suppresses Teff in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol*. 2012;279:25-9. doi: 10.1016/j.cel-imm.2012.09.001
107. Fujimoto M, Serada S, Mihara M, et al. Interleukin-6 blockade suppresses autoimmune arthritis in mice by the inhibition of inflammatory Th17 responses. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3710-9. doi: 10.1002/art.24126
108. Pesce B, Soto L, Sabugo F, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exper Immunol*. 2012;171:237-42. doi: 10.1111/cei.12017
109. Kikuchi J, Hashizume M, Kaneko Y, et al. Peripheral blood CD4+CD25+CD127low regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response. *Arthr Res Ther*. 2015;17:10. doi: 10.1186/s13075-015-0526-4
110. Hamel KM, Cao Y, Ashaye A, et al. B cell depletion enhance T regulatory cell activity essential in the suppression of arthritis. *J Immunol*. 2011;187(9):4900-6. doi: 10.4049/jimmunol.1101844
111. Alvarez-Quiroga C, Abud-Mendoza C, Doniz-Padilla L, et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011;31:588-95. doi: 10.1007/s10875-011-9527-5
112. Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol*. 2013;14:34. doi: 10.1186/1471-2172-14-34
113. Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Scarsella M, et al. Abatacept (cytotoxic T lymphocyte antigen 4-immunoglobulin) improves B cell function and regulatory T cell inhibitory capacity in rheumatoid arthritis patients non-responding to anti-tumour necrosis factor- α agents. *Clin Exper Immunol*. 2014;177:630-40. doi: 10.1111/cei.12367
114. Scarsi M, Zanotti C, Chiarini M, et al. Reduction of peripheral blood T cells producing IFN- γ and IL-17 after therapy with abatacept for rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol*. 2014;32:204-10.
115. Oh JS, Kim Y-G, Lee SG, et al. The effect of various disease modifying anti-rheumatic drugs on the suppressive function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Rheumatol Int*. 2013;33:381-8. doi: 10.1007/s00296-012-2365-9
116. Van Nies JA, Gaujoux-Viala C, Tsonaka R, et al. When does the therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis close? A study in two early RA cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl. 2:73. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5266
117. 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
118. Cronstein BN, Eberle MA, Gruber HE, Levin RI. Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(6):2441-5. doi: 10.1073/pnas.88.6.2441
119. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med*. 2007;204(6):1257-65. doi: 10.1084/jem.20062512
120. Montesinos MC, Yap JS, Desai A, et al. Reversal of the antiinflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine: Evidence that the antiinflammatory effects of methotrexate are mediated via multiple adenosine receptors in rat adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):656-63. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<656::AID-ANR23>3.0.CO;2-H
121. Neshet G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):571-2. doi: 10.1002/art.10766
122. Montesinos MC, Takedachi M, Thompson LF, et al. The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1440-5. doi: 10.1002/art.22643
123. Sitkovsky MV, Ohta A. The 'danger' sensors that STOP the immune response: The A2 adenosine receptors? *Trends Immunol*. 2005;26(6):299-304. doi: 10.1016/j.it.2005.04.004
124. Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(9):759-70. doi: 10.1038/nrd2638
125. Hasko G, Cronstein BN. Adenosine: An endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol*. 2004;25(1):33-9. doi: 10.1016/j.it.2003.11.003

126. Carregaro V, Sa-Nunes A, Cunha TM, et al. Nucleosides from *Phlebotomus papatasi* salivary gland ameliorate murine collagen-induced arthritis by impairing dendritic cell functions. *J Immunol.* 2011;187(8):4347-59. doi: 10.4049/jimmunol.1003404
127. Li L, Huang L, Ye H, et al. Dendritic cells tolerized with adenosine A2AR agonist attenuate acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2012;122(11):3931-42. doi: 10.1172/JCI63170
128. Blache C, Lequerre T, Roucheux A, et al. Number and phenotype of rheumatoid arthritis patients' CD4+CD25hi regulatory T cells are not affected by adalimumab or etanercept. *Rheumatology.* 2011;50:1814-22. doi: 10.1093/rheumatology/ker183
129. Aravena O, Pesce B, Soto L, et al. Anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis decreases Th1 and Th17 cell populations and expands IFN- γ -producing NK cell and regulatory T cell subsets. *Immunobiology.* 2011;216:1256-63. doi: 10.1016/j.imbio.2011.07.006
130. Vigna-Perez M, Abud-Mendoza C, Portillo-Salazar H, et al. Immune effects of therapy with Adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exper Immunol.* 2005;141:372-80. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02859.x
131. Nie H, Zheng Y, Li R, et al. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF- α in rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2013;19:322-8. doi: 10.1038/nm.3085
132. Vandenaebelle P, Declercq W, Beyaert R, Fiers W. Two tumor necrosis factor receptors: structure and function. *Trends Cell Biol.* 1995;5:392-9. doi: 10.1016/S0962-8924(00)89088-1
133. Pinckard JK, Sheehan KC, Arthur CD, Schreiber RD. Constitutive shedding of both p55 and p75 murine TNF receptors *in vivo*. *J Immunol.* 1997;158:3869-73.
134. Xanthoulea S, Pasparakis M, Kousteni S, et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor shedding controls thresholds of innate immune activation that balance opposing TNF functions in infectious and inflammatory diseases. *J Exp Med.* 2004;200:367-76. doi: 10.1084/jem.20040435
135. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science.* 2002;296:1634-5. doi: 10.1126/science.1071924
136. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ.* 2003;10:45-65. doi: 10.1038/sj.cdd.4401189
137. Grell M, Becke FM, Wajant H, et al. TNF receptor type 2 mediates thymocyte proliferation independently of TNF receptor type 1. *Eur J Immunol.* 1998;28:257-63. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199801)28:01<257::AID-IMMU257>3.0.CO;2-G
138. Arnett HA, Mason J, Marino M, et al. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci.* 2001;4:1116-22. doi: 10.1038/nn738
139. Cope AP. Regulation of autoimmunity by proinflammatory cytokines. *Curr Opin Immunol.* 1998;10:669-76. doi: 10.1016/S0952-7915(98)80087-3
140. Clark J, Vagenas P, Panesar M, Cope AP. What does tumour necrosis factor excess do to the immune system long term? *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 4:70-6. doi: 10.1136/ard.2005.042523
141. Kollias G, Kontoyiannis D. Role of TNF/TNFR in autoimmunity: specific TNF receptor blockade may be advantageous to anti-TNF treatments. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13:315-21. doi: 10.1016/S1359-6101(02)00019-9
142. Grewal IS, Grewal KD, Wong FS, et al. Local expression of transgene encoded TNF alpha in islets prevents autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice by preventing the development of auto-reactive islet-specific T cells. *J Exp Med.* 1996;184:1963-74. doi: 10.1084/jem.184.5.1963
143. Jacob CO, Aiso S, Michie SA, et al. Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice by tumor necrosis factor (TNF): similarities between TNF-alpha and interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:968-72. doi: 10.1073/pnas.87.3.968
144. Kontoyiannis D, Kollias G. Accelerated autoimmunity and lupus nephritis in NZB mice with an engineered heterozygous deficiency in tumor necrosis factor. *Eur J Immunol.* 2000;30:2038-47. doi: 10.1002/1521-4141(200007)30:7<2038::AID-IMMU2038>3.0.CO;2-K
145. Kollias G, Kontoyiannis D, Douni E, Kassiotis G. The role of TNF/TNFR in organ-specific and systemic autoimmunity: implications for the design of optimized 'anti-TNF' therapies. *Curr Dir Autoimmun.* 2002;5:30-50. doi: 10.1159/000060546
146. Chen X, Subleski JJ, Kopf H, et al. Cutting edge: expression of TNFR2 defines a maximally suppressive subset of mouse CD4+CD25+FoxP3+ T regulatory cells: applicability to tumor-infiltrating T regulatory cells. *J Immunol.* 2008;180:6467-71. doi: 10.4049/jimmunol.180.10.6467
147. Kleijwegt FS, Laban S, Duinkerken G, et al. Critical role for TNF in the induction of human antigen-specific regulatory T cells by tolerogenic dendritic cells. *J Immunol.* 2010;185:1412-8. doi: 10.4049/jimmunol.1000560
148. Ablamunits V, Bisikirska B, Herold KC. Acquisition of regulatory function by human CD8(+) T cells treated with anti-CD3 antibody requires TNF. *Eur J Immunol.* 2010;40:2891-901. doi: 10.1002/eji.201040485
149. Mougiakakos D, Johansson CC, Jitschin R, et al. Increased thioredoxin-1 production in human naturally occurring regulatory T cells confers enhanced tolerance to oxidative stress. *Blood.* 2011;117:857-61. doi: 10.1182/blood-2010-09-307041
150. Chen X, Hamano R, Subleski JJ, et al. Expression of costimulatory TNFR2 induces resistance of CD4+FoxP3- conventional T cells to suppression by CD4+FoxP3+ regulatory T cells. *J Immunol.* 2010;185:174-82. doi: 10.4049/jimmunol.0903548
151. Van Mierlo GJ, Scherer HU, Hameetman M, et al. Cutting edge: TNFR-shedding by CD4+CD25+ regulatory T cells inhibits the induction of inflammatory mediators. *J Immunol.* 2008;180:2747-51. doi: 10.4049/jimmunol.180.5.2747
152. Chen X, Baumeister M, Mannel DN, et al. Interaction of TNF with TNF receptor type 2 promotes expansion and function of mouse CD4+CD25+ T regulatory cells. *J Immunol.* 2007;179:154-61. doi: 10.4049/jimmunol.179.1.154
153. Calzascia T, Pellegrini M, Hall H, et al. TNF-alpha is critical for antitumor but not antiviral T cell immunity in mice. *J Clin Invest.* 2007;117:3833-45.
154. Chen X, Oppenheim J. Contrasting effects of TNF and anti-TNF on the activation of effector T cells and regulatory T cells in autoimmunity. *FEBS Letters.* 2011;585:3611-8. doi: 10.1016/j.febslet.2011.04.025
155. Sarantopoulos A, Tselios K, Gkoukouroulas I, et al. Tocilizumab treatment leads to a rapid and sustained increase in Treg cell levels in rheumatoid arthritis patients: comment on the article by Thiolat et al. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2638. doi: 10.1002/art.38714
156. Thiolat A, Semerano L, Pers YM, et al. Interleukin-6 receptor blockade enhances CD39 regulatory T cell development in rheumatoid arthritis and in experimental arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:273-83. doi: 10.1002/art.38246
157. Feuchtenberger M, Muller S, Roll P, et al. Frequency of regulatory T cells is not affected by transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J.* 2008;2:81-8. doi: 10.2174/1874312900802010081
158. Lee S, Moon J, Lee C, et al. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. *J Allerg Clin Immunol.* 2015;137:327-30. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.036

Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения

Сатыбалдыева М.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: Мария Азаматовна Сатыбалдыева;
satybalдыеva_ma@rambler.ru

Contact: Maria Satybalдыеva;
satybalдыеva_ma@rambler.ru

Поступила 01.12.15



М.А. Сатыбалдыева – младший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений.
Научный руководитель – профессор Т.М. Решетняк

В обзоре литературы приводятся данные последних исследований, в которых было продемонстрировано, что ревматоидный артрит увеличивает частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений. Рассматриваются патогенез тромбоза при воспалительных хронических заболеваниях, связь воспалительного процесса и тромбообразования. Обсуждается вопрос влияния лекарственных препаратов, применяемых у больных ревматоидным артритом, на риск тромбообразования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тромбоз; венозный тромбоз; венозные тромбоэмболические осложнения.
Для ссылки: Сатыбалдыева М.А. Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):456-462.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS Satybalдыеva M.A.

The literature review gives the data of recent investigations that have demonstrated that rheumatoid arthritis increases the incidence of venous thromboembolic events. It considers the pathogenesis of thrombosis in chronic inflammatory diseases and the relationship of an inflammatory process to thrombogenesis. Whether the drugs used in patients with rheumatoid arthritis have effects on the risk of thrombogenesis is discussed.

Key words: rheumatoid arthritis; thrombosis; venous thrombosis; venous thromboembolic events.

For reference: Satybalдыеva M.A. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):456-462 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-456-462>

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), подкожных вен (тромбофлебит) и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой, затрагивающей профессиональную деятельность врачей всех без исключения специальностей. Значение ВТЭО обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента [1]. Тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей, прежде всего глубоких вен, является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного действия ряда факторов. В общей популяции ежегодно фиксируют 50–70 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз (до 200 случаев на 100 тыс. в год).

Непосредственная угроза жизни больного связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с ТЭЛА. В течение месяца после выявления ТГВ от ТЭЛА умирает около 6% пациентов. Но даже благополучный исход острого периода не означает исчезновения проблемы [1, 2]. В отдаленном периоде при отсутствии адекватного лечения после ТГВ формируется посттромботическая болезнь (ПТБ), сопровождающаяся глубокой дезорганизацией работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв. Еще одним возможным осложнением ТЭЛА является хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ), развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла. Тяжелая ХПЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА [2].

Факторы риска венозных тромбозов

Причинами ВТЭО, согласно классической триаде Вирхова (см. рисунок), являются стаз крови, изменения эндотелия сосудов и нарушение тока крови, связанное с изменениями составляющих ее компонентов.

ВТЭО являются результатом взаимодействия множества факторов, как приобретенных, так и наследственных [4]. Приобретенными факторами риска (ФР) ВТЭО являются возраст старше 40 лет, ожирение, варикозное расширение вен, оперативное вмешательство, травма, онкологические и инфекционные заболевания, постельный режим, длительное нахождение в положении сидя, беременность, послеродовой период и др. (см. ниже).

Приобретенные факторы риска венозных тромбозмобилических осложнений [2]

- Возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации: >40, >60 и >75 лет).
- Ожирение.
- Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе.
- Варикозное расширение вен нижних конечностей.
- Оперативное вмешательство, в том числе эндопротезирование суставов.
- Травма.
- Онкологические заболевания; миелопролиферативные заболевания; гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов.
- Сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.).
- Постельный режим (>3 сут), длительное нахождение в положении сидя (например, авиаперелет продолжительностью >3 ч).
- Сепсис.
- Острая инфекция (пневмония и др.).
- Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III—IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA).
- Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких).
- Заболевания центральной или периферической нервной системы с пlegией или глубоким парезом одной или обеих нижних конечностей.
- Воспалительные заболевания толстой кишки.
- Нефротический синдром.

- Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия.
- Катетер в центральной вене.
- Беременность и ближайший (до 6 нед) послеродовой период.

К наследственным ФР тромбоза относят генетические тромбофилии, наиболее значимыми из которых являются [3, 5–7]:

- G1691A-мутация гена фактора V (Лейден);
- G20210A-мутация гена протромбина (II фактор свертывания крови);
- мутация C677T гена метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР);
- гипергомоцистеинемия;
- дефицит естественных антикоагулянтов (АТ III; протеина C, S);
- повышение активности или количества VIII фактора.

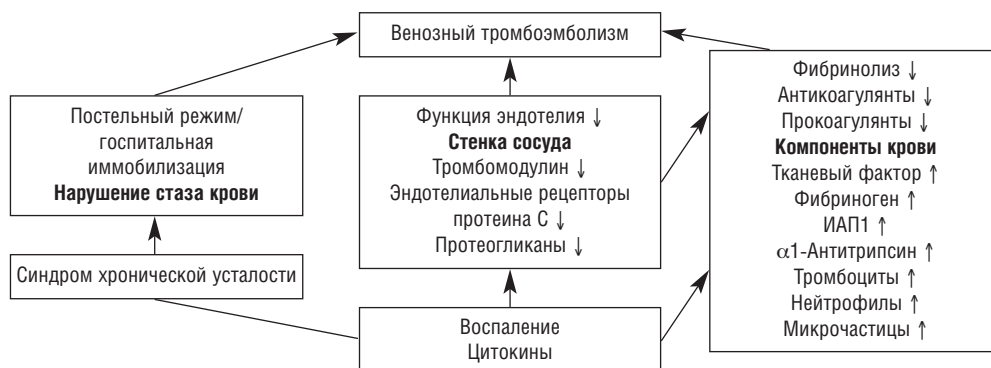
Из приобретенных тромбофилий наиболее частой является антифосфолипидный синдром (АФС), клинические проявления которого тесно связаны с наличием в крови определенных аутоантител – антифосфолипидных антител, к которым, по современным критериям, относятся антитела к кардиолипину – иммуноглобулины G (IgG) и M (IgM), антитела к $\beta 2$ -гликопротеину IgG и IgM, волчаночный антикоагулянт (ВА) [8].

Хронические воспалительные заболевания, как правило, не рассматриваются в качестве традиционных ФР тромбоза, однако было показано, что они увеличивают частоту развития ВТЭО [9, 10]. При воспалительных ревматических заболеваниях выявляются эндотелиальная дисфункция, изменение кровотока, экспрессия и активация факторов коагуляции, нарушение процессов фибринолиза и активация тромбоцитов, которые служат патофизиологической основой для развития тромбоза, т. е. полностью формируется триада Вирхова [11, 12].

Наиболее распространенным из этих заболеваний является ревматоидный артрит (РА), характеризующийся системным воспалительным поражением суставов и внутренних органов [12, 13].

Связь воспаления и тромбоза

Воспаление и гемостаз, включающий тромбоцитарно-сосудистый этап и этап собственно свертывания крови, – две основные защитные системы организма, которые служат для «узнавания» и «уничтожения» патогенов, а так-



Триада Вирхова и ее связь с воспалением [3]. ИАП1 – ингибитор активатора плазминогена 1

же для коррекции повреждений тканей, вызванных инфекцией, травмой или другими причинами. Воспаление стимулирует активацию системы гемостаза, которая, в свою очередь, также может активировать воспалительный ответ [14, 15].

Между воспалением и свертыванием крови существует множество перекрестных связей, как в поддержании адекватного иммунного ответа против потенциально опасных, повреждающих стимулов, так и в защитной реакции гемостаза при кровоточивости. Эти две филогенетически старые системы имеют механизмы взаимной активации, усиления и регуляции [15–17].

Одной из особенностей гиперкоагуляции, индуцированной воспалением, является индукция цитокинами экспрессии тканевого фактора (ТФ), дисфункции эндотелия, подавление функции системы протеина С и угнетение фибринолиза (из-за повышения уровня ингибитора активатора плазминогена 1; см. рисунок) [3, 15, 17]. Наиболее важным индуктором коагуляционного ответа является ТФ, который находится во внесосудистых клетках. Медиаторы воспаления — С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6), а также активация комплемента — могут быть триггерами для синтеза ТФ во внутрисосудистых клетках — моноцитах и эндотелиальных клетках [18]. В исследовании M.D. Santos и соавт. [19] было показано, что у пациентов с РА выявляется повышенный уровень ТФ в плазме, особенно при высокой активности болезни. Кроме того, при РА отмечено повышение уровня в плазме таких факторов свертывания крови, как фибриноген, фактор фон Виллебранда, VIII фактор, активированный XIIa фактор, фрагменты протромбина и комплексы тромбин–антитромбин [20–24]. Во время воспаления эндотелиальные клетки теряют свои антитромботические свойства в связи с более интенсивной экспрессией адгезивных молекул и ТФ, при этом экспрессия оксида азота и тромбомодулина, напротив, снижается [19]. M. Peters и соавт. [22] продемонстрировали, что уровни активируемых тромбином ингибиторов фибринолиза при увеличении воспалительной активности (СРБ >10 мг/л) были выше, чем при менее выраженных воспалительных изменениях (СРБ <10 мг/л). ФНО α может влиять на экспрессию всех основных компонентов фибринолитической системы [25]. Все вышеперечисленные исследования предполагают, что воспаление сдвигает баланс системы гемостаза в сторону протромботического состояния. Несколько антикоагулянтных механизмов, таких как взаимодействие гепарина с антитромбином, ингибирование пути ТФ, антикоагулянтная система протеина С, предотвращают образование тромбов. Ингибитор пути ТФ и протеин С оказывают протективное влияние на эндотелиальную дисфункцию. При воспалительном процессе вышеперечисленные механизмы подавляются [26]. Важными компонентами, которые способствуют гиперкоагуляции, индуцированной воспалением, являются тромбоциты, микрочастицы, нейтрофилы, тромбин и протеазы активированных рецепторов, фибриноген, α 1-антитрипсин, протеогликан гепарина и контактная система (фактор XII и калликреин-кининовая система) [3, 15, 17, 27, 28].

Венозные тромбозмболические осложнения при ревматоидном артрите и их диагностика

ВТЭО при РА изучена гораздо хуже, чем при системной красной волчанке (СКВ) и неспецифическом язвен-

ном колите. Тем не менее в большом исследовании в США ТГВ был диагностирован у 79 000 из 4 818 000 (1,64%) пациентов с РА, которым не проводилось эндопротезирование суставов, по сравнению с 7 681 000 из 891 055 000 пациентов (0,86%), не имевших РА и не имевших хирургических вмешательств на суставах. Относительный риск (ОР) развития ВТЭО (ТЭЛА и/или ТГВ) в этой группе больных РА составил 1,99 [29]. В исследованиях, проведенных в Англии [30], Швеции [31] и Дании [32], у госпитализированных больных наличие РА являлось ФР ВТЭО.

По данным K. Liang и соавт. [33, 34], частота поражения периферических вен и артерий у больных РА при 30-летнем наблюдении составила 7,2 и 19,6% соответственно. В исследовании была установлена связь развития тяжелых внесуставных проявлений РА (серозиты, васкулиты, гломерулонефрит, нейропатия, склерит) с вовлечением периферических сосудов [для венозной тромбоэмболии отношение шансов (ОШ) 3,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–10,3; для артериальных тромбозов — ОШ=2,3; 95% ДИ 1,2–4,3].

Примечательны результаты наблюдений [35] за здоровьем 2 374 000 жителей Тайваня в период с 1998 по 2008 г., полученные из Национальной базы данных медицинского страхования, где наличие РА выявлено не менее чем у 30 тыс. человек. Авторы сопоставили результаты обследования этих пациентов и 117 тыс. здоровых людей того же возраста и пола. 77% заболевших были женщины. Средний возраст пациентов во время постановки диагноза составил 52 года, только 22% из них были старше 65 лет. При РА вероятность развития ТГВ была повышена в 3 раза, а риск ТЭЛА — в 2 раза в сравнении с группой без РА. В группе больных РА самый высокий риск развития ВТЭО был у пациентов младше 50 лет. У них наличие РА повышало риск ТГВ в 6 раз, а ТЭЛА — в 3 раза по сравнению с больными РА в возрасте старше 50 лет. Эта зависимость сохранялась и при исключении из исследования больных с другими ФР ВТЭО, такими как повышенное артериальное давление, диабет, высокий уровень холестерина, сердечная недостаточность и др.

Еще одно крупное исследование [36] было проведено в США с использованием базы данных медицинского страхования 2001–2008 гг., включавшей 28 млн человек. РА был диагностирован у 92 тыс. из них, в исследование включено 22 тыс. пациентов с РА и 88 тыс. без РА. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст исследуемых составил 52 года, 75% включенных пациентов — женщины. Необходимо отметить, что большинство (94%) исследуемых находились на амбулаторном наблюдении. Риск ВТЭО в группе с РА был выше в 2 раза в сравнении с группой без РА. У 57% больных РА и у 60% пациентов без РА, имевших тромбоз, выявлен как минимум один большой ФР тромбообразования — предшествующая госпитализация, оперативное вмешательство, онкологическое заболевание и др. При поправке на ФР тромбоза результаты исследования оставались прежними [36].

P. Ungprasert и соавт. [37] в системном обзоре анализировали 8 исследований, включавших 606 427 пациентов. Характеристики исследований приведены в табл. 1 и 2.

Анализ этих исследований показал статистически достоверную связь между РА и ВТЭО; риск развития ВТЭО у больных РА был в 1,94 раза выше по сравнению с контролем без РА. Показатели риска ТГВ, ТЭЛА и ВТЭО у больных РА были достоверно выше в каждой исследуе-

Таблица 1 Основные характеристики исследований (по P. Ungprasert и соавт., 2013 [37])

Характеристика	Исследование (авторы)		
	Kang J.H. и соавт.	Johannesdottir S.A. и соавт.	Osak G. и соавт.
Страна	Тайвань	Дания	Нидерланды
Год	2012	2012	2012
Случаи	Госпитализированные и не госпитализированные пациенты с диагностированным ТГВ	Госпитализированные и не госпитализированные пациенты с диагностированным ТГВ и/или ТЭЛА	Амбулаторные пациенты с диагностированным ТГВ и/или ТЭЛА
Возраст, годы	>18	18–99	18–70
Период включения	2001–2009 гг.	1999–2009 гг.	1999–2004 гг.
Доля женщин, %	58,7	52,9	54,0
Число пациентов в основной группе (с РА)	5193	14 721	4311
Число пациентов в контрольной группе (без РА)	20 772	147 210	5768

Таблица 2 Основные характеристики исследований (по P. Ungprasert и соавт., 2013 [37]; продолжение)

Характеристика	Исследование (авторы)				
	Bucani A.K. и соавт.	Holmqvist M.E. и соавт.	Choi H.K. и соавт.	Chung W.S. и соавт.	Kim S.C. и соавт.
Страна	США	Швеция	Великобритания	Тайвань	США
Дизайн исследования	Ретроспективное	Проспективное	Ретроспективное	Проспективное	Проспективное
Год	2012	2012	2013	2013	2013
Случаи	РА диагностирован в период с 1980 по 2007 г.	Амбулаторные пациенты. РА диагностирован в период с 1997 по 2009 г.	Амбулаторные пациенты. РА диагностирован в период с 1986 по 2010 г.	Госпитализированные и не госпитализированные пациенты. РА диагностирован в период с 1998 по 2008 г.	Госпитализированные и не госпитализированные пациенты. РА диагностирован в период с 2001 по 2008 г.
Средний возраст, годы	55,6	57,0	58,3	52,0	52,2
Доля женщин, %	69,0	69,0	69,4	77,0	75,0
Число пациентов в основной группе (с РА)	464	7904	9589	29 238	22 143
Число пациентов в контрольной группе (без РА)	464	37 350	95 776	116 952	88 572
Длительность наблюдения, годы	9,6	5,8	5,5	6,6	2,0

мой группе и варьировали от 1,40 до 3,60. Авторы подчеркнули, что разница полученных результатов наиболее вероятно связана с гетерогенностью групп пациентов в различных исследованиях: например, в одни исследования были включены как амбулаторные больные, так и пациенты, находящиеся на стационарном лечении, в другие – только амбулаторные пациенты. Суммарные показатели риска для ТГВ, ТЭЛА и ВТЭО составляли 2,08 (95% ДИ 1,75–2,47), 2,17 (95% ДИ 2,05–2,31) и 1,96 (95% ДИ 1,81–2,11) соответственно.

Важным фактором развития тромбозов при РА являются ортопедические операции. Частота возникновения тромбозов была особенно высокой при отсутствии профилактических мероприятий. Так, по данным P. Abernethy и соавт. [34, 38], ТГВ развивался у 70%, а ТЭЛА – у 2% больных РА в послеоперационном периоде. Разработка и дальнейшее совершенствование профилактических мероприятий при проведении хирургических вмешательств, включая терапию низкомолекулярными гепаринами, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), способствовали снижению частоты развития тромбозов у больных РА до 1% [34, 39].

Зачастую диагностика ВТЭО затруднительна, а при РА требуется проведение дифференциальной диагностики с кистой Бейкера и другими осложнениями заболевания.

Кроме того, нарушение тока крови из-за компрессии бедренной вены (при подвздошно-поясничном бурсите) или подколенной вены (при образовании кисты Бейкера) [40, 41] сами по себе являются ФР тромбообразования. Диагностика тромбоза глубоких и поверхностных вен осуществляется на основании физикального осмотра, лабораторного и инструментального исследований. Ценность физикального исследования невелика в связи с тем, что истинная распространенность тромбоза подкожных вен часто на 15–20 см превышает зону клинически определяемых признаков тромбофлебита. У значительной части пациентов переход тромботического процесса на глубокие венозные магистрали протекает бессимптомно [2]. Лабораторным маркером тромбообразования является D-димер. Однако известно, что его уровень может повышаться при различных клинических случаях, таких как беременность, онкологические и инфекционные заболевания, оперативное вмешательство, ожоги, заболевания печени и почек, фибрилляция предсердий, расслоение аорты и др. Ложноположительный результат теста на D-димер встречается также при наличии ревматоидного фактора. В связи с вышеперечисленным тест имеет низкую положительную и высокую отрицательную прогностическую значимость для диагностики ВТЭО [42]. Основным методом диагностики служит компрессионное ультразвуковое дуплексное ангиоскани-

рование. Рентгеноконтрастная флебография целесообразна при распространении тромбоза выше проекции паховой связки, когда точному определению локализации верхушки тромба с помощью ультразвукового ангиосканирования может препятствовать метеоризм [2].

Терапия ревматоидного артрита и венозные тромбоэмболические осложнения

Препараты, которые применяются для лечения РА, также могут оказывать влияние на процессы тромбообразования.

Глюкокортикоиды (ГК) вызывают нарушения фибринолитической системы и коагуляции: повышение синтеза/секреции ИАП1, уровня комплекса тромбин—анти-тромбин и плазменных факторов VII, VIII и фибриногена [43, 44]. С другой стороны, ГК подавляют воспалительный процесс, а следовательно, напротив, препятствуют развитию ВТЭО, что затрудняет оценку их роли в тромбообразовании.

Появились данные о том, что прием НПВП ассоциируется не только с артериальными, но и с венозными тромбозами [45–47]. В исследование S. Biele-Rafi и соавт. [45] (Германия) было включено 4433 пациента с впервые диагностированной ТЭЛА и 16 802 пациента контрольной группы. Прием НПВП по итогам исследования достоверно ассоциировался с ВТЭО (ОШ=2,39; 95% ДИ 2,06–2,77). Авторы отмечают, что частота тромбоза была выше в первые 30 дней приема НПВП (ОШ=4,77; 95% ДИ 3,92–5,81) в сравнении с длительным — менее года (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,47–2,28) или долговременным — более года (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,48–3,09) — приемом препаратов. В работе M. Schmidt и соавт. [46], проведенной на севере Дании, показано, что риск ВТЭО на фоне приема неселективных НПВП возрастает в 2,51 раза в сравнении с контрольной группой, а на фоне приема ЦОГ2-селективных НПВП — в 2,19 раза. По данным A.W. Tsai и соавт. [47], прием НПВП повышает риск ВТЭО в 1,44 раза, однако эти результаты были аннулированы после поправки на такие ФР, как индекс массы тела и сахарный диабет. K. Lacut и соавт. [48] не выявили взаимосвязи между приемом НПВП и ВТЭО.

Одним из основных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в терапии РА является метотрексат. Он ингибирует гомоцистеин-метиониновый путь, поэтому его применение может быть ассоциировано с гипергомоцистеинемией [49], а следовательно, с развитием ВТЭО. Гипергомоцистеинемия нередко обусловлена дефицитом МТГФР и носит наследственный характер [50], а при приеме метотрексата может усугубляться. Гипергомоцистеинемия — дополнительный ФР тромбозов при СКВ и АФС [51], однако влияние метотрексата на развитие ВТЭО при РА не изучено.

В последнее время большое распространение в терапии РА получили генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Данные о развитии ВТЭО при назначении ГИБП противоречивы. Имеются сообщения о повышении риска тромбоза на фоне лечения адалимумабом при наличии антител к нему. В исследование L.A. Korschwagen и соавт. [52] было включено 272 пациента, которые получали адалимумаб. У 76 (28%) из них были выявлены антитела к препарату. ВТЭО диагностированы у 8 из 272 пациентов, при этом у четырех из них в крови присутствовали антитела. Заболеваемость ВТЭО составила 26,9 на 1000 пациенто-

лет в группе больных с антителами к адалимумабу и 8,4 на 1000 пациенто-лет в группе без антител.

В исследовании N. Petitpain и соавт. [53] было выдвинуто предположение о том, что ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) могут повышать риск венозных тромбозов. При анализе регистра неблагоприятных реакций авторы обратили внимание на ряд случаев спонтанного венозного и артериального тромбоза при назначении ингибиторов ФНО α пациентам с РА и болезнью Крона. Всего было выявлено 85 пациентов с тромботическими осложнениями, из них 42 — с артериальными и 43 — с венозными тромбозами. В среднем тромботические осложнения развивались через 10,6 мес от начала терапии, данный срок был значительно меньше при использовании этанерцепта — 6,1 мес ($p=0,001$), особенно при ВТЭО — 2,4 мес. Было отмечено, что 39 из 43 пациентов с венозными тромбозами либо не имели дополнительных ФР тромбоза, либо имели только один ФР, при этом у 16 из 42 пациентов с артериальными тромбозами имелось два и более дополнительных ФР.

R. Davies и соавт. [54] провели когортное исследование, включившее 15 554 пациента с достоверным диагнозом РА, 11 881 из них получал ГИБП (3475 — инфликсимаб, 4267 — адалимумаб, 4139 — этанерцепт) и 3673 — БПВП. Необходимо отметить, что в группе ГИБП течение заболевания было более тяжелым и длительным, отмечалась более высокая активность болезни, большее число пациентов принимали ГК, при этом пациенты в данной группе были несколько моложе. Всего было верифицировано 196 случаев ВТЭО (151 — на ГИБП, 45 — на БПВП). Частота случаев тромбоза составила 3,7 и 3,9 на 1000 пациенто-лет соответственно. При сопоставлении групп пациентов, находящихся на терапии инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом, частота тромбоза составила соответственно 4,7; 3,3 и 3,3 на 1000 пациенто-лет. Таким образом, в результате анализа авторами не было выявлено увеличения частоты венозных тромбозов при использовании ГИБП в сравнении с БПВП.

F. Ingegnoli и соавт. [55] показали, что на 14-й неделе приема инфликсимаба снижались уровни С-реактивного белка, ИЛ6, компонентов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена и тканевого активатора плазминогена), следовательно, инфликсимаб способствует не только подавлению воспалительного процесса, но и снижению ингибиции фибринолиза и, соответственно, снижению риска развития тромбоза.

Вопрос о роли антител к фосфолипидам (аФЛ) при РА остается открытым. Имеется несколько сообщений о продукции аФЛ, включая антитела к кардиолипину, антитела к В2-гликопротеину 1 и ВА на фоне терапии ингибиторами ФНО α . Данные по этому поводу противоречивы. В одних исследованиях [56] не выявлялось взаимосвязи между продукцией аФЛ и клиническими проявлениями АФС. Другие авторы [57–59] описывают случаи развития достоверного АФС при использовании ингибиторов ФНО α .

Заключение

РА обуславливает повышенный риск ВТЭО. Имеются доказательства наличия тесной связи между воспалением и нарушением свертывания крови. У пациентов, страдающих РА, необходимо проводить оценку риска ВТЭО, учитывая как стандартные ФР венозных тромбозов, так и ФР,

обусловленные самим заболеванием и его терапией. Оценка риска ВТЭО необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения и предотвращения развития тромботических осложнений при РА.

Прозрачность исследования

Обзор литературы написан в рамках выполнения научной темы №362 «Тромбозы при ревматических заболеваниях».

я», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 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

- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001;86:452-63. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545
- Савельев ВС, Чазов ЕИ, Гусев ИЕ и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология.* 2010;4(2):1-37 [Savel'ev VS, Chazov EI, Gusev IE, et al. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. *Flebologiya.* 2010;4(2):1-37 (In Russ.)].
- Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(3):171-83. Epub 2012 Jul 25.
- Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis — current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol.* 2010 Jun;149(6):824-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x. Epub 2010 Apr 29.
- Пизова НВ. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 248 с. [Pizova NV. *Trombofilii: geneticheskie polimorfizmy i sosudistye katastrofy* [Thrombophilia: genetic polymorphisms, and cardiovascular accident]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 248 p.].
- Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2009;169:610-5. doi: 10.1001/archinternmed.2008.589
- Решетняк ТМ, Щербакова МЮ, Жданова ЛВ и др. Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилии у детей с соматической патологией. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):48-57 [Reshetnyak TM, Sherbakova MY, Zdanova LV, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilias in children TOC with somatic pathology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(4):48-57 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-536
- 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
- Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie.* 2010;30(5-6):8-9.
- Dahlback B. Coagulation and inflammation—close allies in health and disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34:1-3. doi: 10.1007/s00281-011-0298-0. Epub 2011 Nov 5.
- Hoppe B, Dörner T. Coagulation and the fibrin network in rheumatic disease: a role beyond haemostasis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Dec;8(12):738-46. doi: 10.1038/nrrheum.2012.184. Epub 2012 Nov 13.
- Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:1277-89. doi: 10.1056/NEJM199005033221805
- 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].
- Loof TG, Schmidt O, Herwald H, et al. Coagulation systems of invertebrates and vertebrates and their roles in innate immunity: the same side of two coins? *J Innate Immun.* 2011;3(1):34-40. doi: 10.1159/000321641. Epub 2010 Nov 3.
- Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:503-14. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300
- Струкова СМ. Основы физиологии гемостаза. Учебное пособие. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 2013. С. 148-84 [Strukova SM. *Osnovy fiziologii gemostaza. Uchebnoe posobie* [Fundamentals of physiology of hemostasis. Tutorial]. 2nd ed. Moscow: Publishing house of the Moscow State University; 2013. P. 148-84].
- Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005;131:417-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
- Cirillo P, Golini P, Calabro P, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res.* 2005;68:47-55. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.05.010
- Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canha H, et al. Early vascular alterations in SLE and RA patients — a step towards understanding the associated cardiovascular risk. *PLoS One* 2012;7:e44668. doi: 10.1371/journal.pone.0044668. Epub 2012 Sep 4.
- McEntegart A, Capell HA, Czeran D, et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:640-4. doi: 10.1093/rheumatology/40.6.640
- McLaren M, Alkaabi J, Connacher M, et al. Activated factor XII in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2002 Sep;22(5):182-4. doi: 10.1007/s00296-002-0219-6. Epub 2002 Aug 9.
- Peters MJ, Nurmohamed MT, van Eijk IC, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1232-3. doi: 10.1136/ard.2008.097485
- Rooney T, Scherzer R, Shigenaga JK, et al. Levels of plasma fibrinogen are elevated in well-controlled rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1458-65. doi: 10.1093/rheumatology/ker011. Epub 2011 Mar 26.
- Wällberg-Jonsson S, Dahlen GH, Nilsson TK, et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1993;12:318-24. doi: 10.1007/BF02231572
- Van der Poll T, Levi M, Buller HR, et al. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med.* 1991;174:729-32. doi: 10.1084/jem.174.3.729
- Esmon CT. Coagulation inhibitors in inflammation. *Biochem Soc Trans.* 2005;33:401-5. doi: 10.1042/BST0330401
- Ardon SP, Shanahan JC, Pisetsky DS. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. *Scand J Immunol.* 2007;66:159-65. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01984.x
- Esmon CT. Protein C anticoagulant system — anti-inflammatory effects. *Semin Immunopathol.* 2012;34:127-32. doi: 10.1007/s00281-011-0284-6. Epub 2011 Aug 6.

29. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):134-8. doi: 10.1160/TH08-08-0551
30. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases record-linkage study. *BMC Med.* 2011;9:1-8. doi: 10.1186/1741-7015-9-1
31. Zoller B, Li X, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet.* 2012;379:244-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61306-8. Epub 2011 Nov 25.
32. Johannesdottir SA, Schmidt M, Horvath-Puho E, et al. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism a population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:815-21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04666.x
33. Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):642-8. doi: 10.1002/art.21628
34. Алекберова ЗС, Герасимова ЕВ, Голоева РГ, Насонов ЕЛ. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):65-71 [Alekberova ZS, Gerasimova EV, Goloeva RG, Nasonov EL. Thrombosis and rheumatic disease: frequency of occurrence and development mechanisms (review and own data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(1):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-507
35. Wei-Sheng Chung, Chiao-Ling Peng, Cheng-Li Lin, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1774-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380. Epub 2013 Aug 7.
36. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Oct;65(10):1600-7. doi: 10.1002/acr.22039
37. Ungprasert P, Srivati N, Spanuchart I, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2014 Mar;33(3):297-304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7. Epub 2014 Jan 15.
38. Abernethy PJ. Surgery of the rheumatoid knee. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(2):830-6. doi: 10.1136/ard.49.Suppl_2.830
39. Van Heereveld HA, Laan RF, van den Hoogen FH, et al. Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(10):974-6. doi: 10.1136/ard.60.10.974
40. McLaughlin GE. Sudden death in rheumatoid arthritis: pulmonary embolism – a fatal complication of iliopsoas bursitis. *J Clin Rheumatol.* 2002 Aug;8(4):208-11. doi: 10.1097/00124743-200208000-00007
41. Govedarski V, Denchev B, Nedevska M, et al. Vascular complications of Baker's cyst. *Khirurgiia (Sofia).* 2007;(4):65-7.
42. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-9. doi: 10.1016/j.jvs.2006.11.010
43. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res.* 2006;118(2):247-52. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.006
44. Сатыбалдыев АМ. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы). Современная ревматология. 2013;7(4):78-84 [Satybalдыеv AM. Cushing's glucocorticoid syndrome in the practice of a rheumatologist (A review of literature). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):78-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2443
45. Biere-Rafi S, Di Nisio M, Gerdes V, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Jun;20(6):635-42. doi: 10.1002/pds.2130
46. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011 Jul;9(7):1326-33. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04354.x
47. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002 May 27;162(10):1182-9. doi: 10.1001/archinte.162.10.1182
48. Lacut K, van der Maaten J, Le Gal G, et al. Antiplatelet drugs and risk of venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Haematologica.* 2008 Jul;93(7):1117-8. doi: 10.3324/haematol.12331
49. Landewe RB, van den Borne B, Breedveld FC, et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet.* 2000;355:1616-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02222-4
50. Кириенко АИ, Панченко ЕП, Андрияшкин ВВ. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. Москва: Планида; 2012. С. 18-9 [Kirienko AI, Panchenko EP, Andriyashkin VV. *Venoznyi tromboz v praktike terapevta i khirurga* [Venous thrombosis in the practice of physician and surgeon]. Moscow: Planida; 2012. P. 18-9].
51. Широкова ИЕ, Решетняк ТМ. Гипергомоцистеинемия – дополнительный фактор риска тромбозов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Научно-практическая ревматология. 2003;41(4):39-43 [Shirokova IE, Reshelnyak TM. Hyperhomocysteinemia – an additional risk factor of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(4):39-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1331
52. Korswagen LA, Bartelds GM, Kriekkaert CL, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011 Apr;63(4):877-83. doi: 10.1002/art.30209
53. Petitpain N, Gambier N, Wahl D, et al. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. *Biomed Mater Eng.* 2009;19(4-5):355-64. doi: 10.3233/BME-2009-0600
54. Davies R, Galloway JB, Watson KD, et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1831-4. doi: 10.1136/ard.2011.153536. Epub 2011 Jul 22.
55. Ingegnoli F, Fantini F, Griffini S, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Mar-Apr;28(2):254-7. Epub 2010 May 13.
56. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, et al. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(6):R535-43. doi: 10.1186/ar1440. Epub 2004 Sep 23.
57. Virupannavar S, Brandau A, Guggenheim C, et al. Possible association of etanercept, venous thrombosis, and induction of antiphospholipid syndrome. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:801072. doi: 10.1155/2014/801072. Epub 2014 May 15.
58. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, et al. Treatment with tumour necrosis factor α antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1075-8. doi: 10.1136/ard.2003.018093. Epub 2004 Apr 5.
59. Makol A, Grover M, Guggenheim C, et al. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J Med Case Rep.* 2010 Jan 15;4:12. doi: 10.1186/1752-1947-4-12

Синдром Когана – новая нозология в современной классификации системных васкулитов. Клиническое наблюдение и обзор литературы

Бекетова Т.В.

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

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

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 16.03.16

Представлено клиническое наблюдение типичного варианта синдрома Когана (СК) – новой нозологической формы современной классификации системных васкулитов (СВ), принадлежащей к группе переменных васкулитов. В обзоре литературы подробно освещены проблемы диагностики и лечения этого редкого заболевания.

СК характеризуется воспалительным поражением глаз (интерстициальный кератит, увеит, эписклерит) и патологией органа слуха (нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения) с возможным развитием васкулита другой локализации, аортита, поражения аортального и митрального клапанов. Системное поражение с вовлечением ЛОР-органов и глаз требует исключения гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний. Представленные данные подчеркивают необходимость междисциплинарного сотрудничества ревматологов, оториноларингологов, аудиологов, офтальмологов, кардиологов для совершенствования диагностики и лечения этой формы СВ.

Ключевые слова: системный васкулит; синдром Когана.

Для ссылки: Бекетова Т.В. Синдром Когана – новая нозология в современной классификации системных васкулитов. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):463–468.

COGAN'S SYNDROME IS A NEW NOSOLOGICAL ENTITY IN THE CURRENT CLASSIFICATION OF SYSTEMIC VASCULITIDES: A CLINICAL CASE AND A REVIEW OF LITERATURE

Beketova T.V.

The paper describes a clinical case of the typical variant of Cogan's syndrome (CS), a new nosological entity in the current classification of systemic vasculitides (SV), which belongs to a group of variable vasculitides. The literature review highlights in detail the problems of the diagnosis and treatment of this rare disease.

CS is characterized by inflammatory eye involvement (interstitial keratitis, uveitis, and episcleritis) and hearing problems (sensorineural hearing loss, vestibular disorders) with the possible development of vasculitis at other sites, aortitis, and aortic or mitral lesions. A systemic lesion involving the ears and eyes necessitates to rule out granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and to make a differential diagnosis with a wide range of diseases. The given data underline the need for the interdisciplinary collaboration of rheumatologists, otorhinolaryngologists, audiologists, oculists, and cardiologists in order to improve the diagnosis and treatment of this form of SV.

Key words: systemic vasculitis; Cogan's syndrome.

For reference: Beketova TV. Cogan's syndrome is a new nosological entity in the current classification of systemic vasculitis: A clinical case and a review of literature. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):463–468 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-463-468>

К наиболее значимым изменениям в последней классификации системных васкулитов (СВ), согласованной в 2012 г. на конференции в Чепел Хилл (США), можно отнести внесение новой категории «варибельный васкулит», которая включила синдром Когана (СК) [1, 2] – заболевание, ранее не принадлежавшее к номенклатуре СВ. В связи с высокой частотой сосудистого повреждения СК был классифицирован как варибельный васкулит, а не вторичный васкулит при системных заболеваниях.

Варибельный васкулит рассматривается как воспалительная патология сосудистой стенки без преобладающего типа сосудистого вовлечения, при котором могут поражаться сосуды любого размера (мелкие, средние и большие), как артерии, капилляры, так и вены. Помимо СК, к этой категории СВ относят болезнь Бехчета.

СК характеризуется воспалительным поражением глаз (интерстициальный кератит – ИК, – увеит, эписклерит) и заболеванием органа слуха (нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения), при котором возможно развитие васкулита любой другой локализации (с поражением мелких, средних или крупных сосудов), аортита, аневризмы аорты, а также поражения аортального и митрального клапанов.

Впервые это заболевание описал в 1945 г. американский офтальмолог David Cogan [3] как сочетание неспецифического (несифилитического) ИК и аудио-вестибулярных симптомов, напоминающих болезнь Меньера. В 1960 г. D. Cody и H. Williams [4] обратили внимание на высокую частоту системных проявлений при СК.

Этиология и патогенез СК не установлены, обсуждается участие аутоиммунных

реакций, механизмы которых не уточнены. В пользу аутоиммунного генеза СК свидетельствуют присутствие лимфоплазмочитарной инфильтрации в улитке и роговице, обнаружение антител против антигенов внутреннего уха и роговицы [5–9], эффективность глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков, возможность развития аортита или васкулита артерий среднего калибра, что сближает СК с артериитом Такаясу или узелковым полиартериитом.

Поражение глаз при СК в первую очередь обусловлено васкулитом мелких сосудов переднего отдела глазного яблока: конъюнктивы (конъюнктивит), склеры (эписклерит, склерит), сосудистого тракта (увеит). Распространение воспаления на мелкие сосуды глубоких слоев роговицы вызывает типичный для СК неспецифический ИК с хронической инфильтрацией глубоких слоев роговицы без изъязвления.

Выделяют типичный и атипичный варианты СК. Критерии типичного СК, предложенные D. Cogan [3], включают: поражение глаз в виде неспецифического ИК; аудиовестибулярные симптомы, сходные с синдромом Меньера (внезапное появление шума в ушах и головокружения, постепенное снижение слуха); интервал между манифестацией поражения глаз и органа слуха <2 лет. При типичном СК полная картина заболевания разворачивается, как правило, в течение 3 мес [10], но может варьировать от нескольких дней до 2 лет [3, 10–13].

Клинические критерии для диагностики «атипичного» варианта СК были разработаны в 1980 г. В. Наунес и соавт. [14], они включают: интервал >2 лет между манифестацией классических признаков поражения глаз и аудиовестибулярных расстройств, или присутствие в течение этого двухлетнего периода воспалительного поражения глаз (эписклерит, склерит, ирит, увеит, хориоретинит) в сочетании с ИК или в отсутствие ИК, или сочетание ИК с нетипичным поражением органа слуха. Предполагают, что атипичный вариант СК чаще сопровождается системными проявлениями и ассоциируется с плохим прогнозом [11, 13–17].

Вариабельность клинического течения заболевания в сочетании с отсутствием специфических диагностических тестов обуславливают существенные трудности диагностики СК и, возможно, недооценку распространенности этой патологии.

СК является редким заболеванием: за 70 лет, прошедших с момента первого сообщения, опубликовано описание около 200 клинических случаев, как правило, единичных наблюдений или небольших групп. Наиболее крупная когорта, включившая 60 пациентов с СК, была описана сотрудниками американской клиники Mayo в 2006 г. [11]. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании продолжительностью 22 года оториноларингологи из Лиссабона S. Agostinho и соавт. [18] диагностировали СК у 6 пациентов: в двух случаях — с классическим, в четырех — с атипичным течением.

Представляем собственное клиническое наблюдение типичного варианта СК.

Пациентка 22 лет, страдающая ожирением 1-й степени, заболела в феврале 2015 г., когда после острой респираторной вирусной инфекции остро появились головокружение, быстро прогрессирующее двустороннее снижение слуха до полной глухоты, покраснение глаз, приступообраз-

ные боли в глазах, светобоязнь, снижение остроты зрения, что сопровождалось лихорадкой до 39 °С. Отоларингологом диагностирована двусторонняя нейросенсорная тугоухость, по данным тональной аудиометрии — двусторонняя глухота (см. рисунок, а). При осмотре окулистом выявлены двусторонний панuveит, двусторонний отек диска зрительного нерва, через 2 мес присоединились явления поверхностного кератита. По данным лабораторного обследования отмечалась высокая воспалительная активность: уровень С-реактивного белка (СРБ) — 109 мг/л, СОЭ — 74 мм/ч, тромбоцитоз $442 \cdot 10^9/\text{л}$, в биохимических анализах крови, анализах мочи изменения отсутствовали, ревматоидный фактор (РФ) не выявлен. Рентгенограммы грудной клетки без патологических изменений. Исключены туберкулез, сифилис, инфекции вируса гепатита В и С, вируса иммунодефицита человека, Эпштейна—Барр, цитомегаловируса. Выявлено носительство антигена HLA-B27. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечены очаговые изменения головного мозга, возможно, сосудистого генеза. Состояние классифицировано как СВ, высказано предположение о локальной форме гранулематоза с полиангиитом (ГПА).

С конца июня назначено лечение метипредом (МП) внутрь по 40 мг/сут и повторными внутривенными пульсовыми введениями циклофосфана (ЦФ) 0,8–1 г в сочетании с МП 0,5 г внутривенно. На фоне лечения наблюдались исчезновение вестибулярных симптомов, обратное развитие проявлений поражения глаз, восстановление остроты зрения, но сохранялась глубокая глухота, отсутствовала положительная динамика при исследовании коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). После 2 мес лечения по данным лабораторного исследования воспалительная активность отсутствовала (СРБ — не выявлен, СОЭ — 7 мм/ч, тромбоциты $255 \cdot 10^9/\text{л}$). Быстро прогрессировали явления медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга (выраженное кушингоидное ожирение, акне, артериальная гипертензия).

С августа 2015 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании на фоне лечения ЦФ (суммарная доза 1,8 г) и МП 36 мг/сут отсутствовали лабораторные признаки воспалительной активности. СОЭ — 5 мм/ч, содержание СРБ, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антинуклеарных антител (АНА), антител к фосфолипидам, антител к сахаромицетам, РФ, криоглобулинов — в пределах нормальных значений. При эхокардиографии (ЭхоКГ) патологических изменений не выявлено. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, придаточных пазух носа и сосцевидного отростка патологических изменений не отмечено.

Таким образом, отсутствовали признаки, характерные для ГПА (поражение придаточных пазух носа, легких, почек, гиперпродукция АНЦА), других нозологических форм СВ, системных болезней соединительной ткани, других хронических воспалительных заболеваний, что в сочетании с присутствием характерного симптомокомплекса, включающего поражение глаз в виде панuveита, двустороннего отека диска зрительного нерва и патологии органа слуха с явлениями нейросенсорной тугоухости, вестибулярными нарушениями, давало основания предполагать диагноз СК. Дальнейшее ведение пациентки включало регулярный осмотр окулистом, в том числе для целенаправленного поиска ИК.

На фоне лечения МП и ЦФ наблюдались респираторные инфекции, сдвиг лейкоцитарной формулы до 15% палочко-ядерных нейтрофилов (лейкоциты $14,8 \cdot 10^9/\text{л}$), сохранялся выраженный медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Лечение ЦФ продолжалось до октября 2015 г. (суммарная доза ЦФ – 4,8 г), затем был присоединен метотрексат (МТ) подкожно 15 мг/нед с удовлетворительной переносимостью. Доза МП постепенно была снижена до 20 мг/сут в декабре 2015 г. Наблюдалось улучшение самочувствия пациентки, обратное развитие проявлений медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга.

В январе 2016 г. на фоне самостоятельного быстрого снижения дозы МП до 11 мг/сут при плановом осмотре окулистом отмечено появление помутнения по периферии роговицы и диагностирован левосторонний ИК, присоединение которого дополнительно свидетельствовало в пользу диагноза СК, который приобрел типичное течение. Лабораторные признаки воспалительной активности отсутствовали (СОЭ – 5 мм/ч, уровень СРБ – в пределах нормальных значений). При исследовании КСВП зарегистрирована небольшая положительная динамика, больше слева (см. рисунок, б). Продолжено лечение МТ с увеличением его дозы до 20 мг/нед, МП 12 мг/сут, локально ГК (глазные капли Комбинил-Дуо). В дальнейшем планируется кохлеарная имплантация.

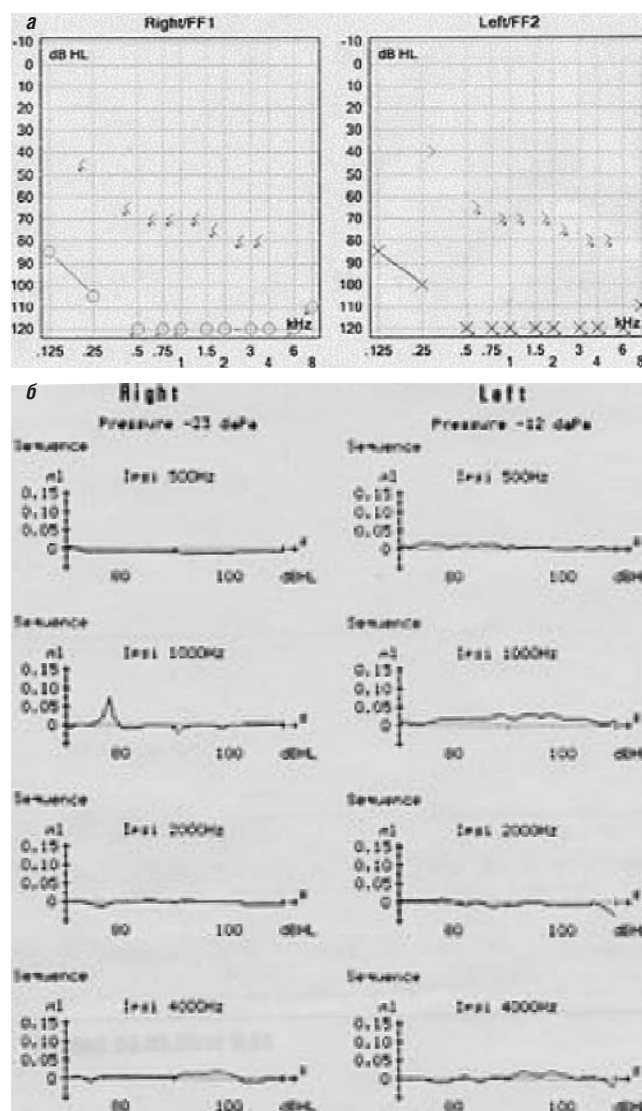
Таким образом, в представленном наблюдении у пациентки 22 лет на фоне воспалительной активности параллельно развивается типичное для СК поражение органа слуха, с вестибулярными расстройствами, глубокой глухотой, и васкулит сосудистого тракта глаза (пануеит с двусторонним отеком диска зрительного нерва). После назначения МП и ЦФ наблюдалось постепенное разрешение офтальмологических проявлений, быстрое исчезновение вестибулярных симптомов, но отсутствовала существенная динамика при исследовании КСВП. Через 11 мес после дебюта заболевания, на фоне нарушения схемы лечения МП, присоединилось патогномоничное для СК поражение глаз в виде одностороннего ИК, который был диагностирован благодаря целенаправленному динамическому наблюдению окулистом, клиническое течение заболевания стало соответствовать типичному варианту СК. Поскольку были выражены неблагоприятные реакции лечения ГК, после диагностики рецидива с присоединением ИК лечебная тактика включала небольшую эскалацию ГК (локально и внутрь) в сочетании с увеличением дозы МТ.

СК развивается одинаково часто у мужчин и женщин [10–13], пик заболеваемости приходится на третье десятилетие жизни [10, 12, 15–18]; по данным исследования наиболее крупной когорты, средний возраст начала заболевания составляет 22 года (от 5 до 63 лет) [11].

У 40–50% пациентов началу заболевания непосредственно предшествует инфекция верхних дыхательных путей, что присутствовало и в представленном нами наблюдении; наиболее часто к провоцирующим факторам относят *Chlamydia pneumoniae*, реовирусы [5, 11, 19]. Отмечено, что обострения патологии органа слуха у больных СК могут быть также связаны с инфекциями верхних дыхательных путей [18]. Обсуждается роль курения в развитии СК [11, 17]. Участие вирусной инфекции в качестве пускового фактора может быть опосредовано рядом механизмов, в частности антигенной мимикрией,

продукцией провоспалительных цитокинов, высвобождением скрытых эпитопов.

Неспецифический ИК представляет собой типичную воспалительную патологию глаз с поражением стромы роговицы [20–22]; в сочетании с аудиовестибулярными нарушениями ИК является патогномоничным признаком СК [3, 10, 11–17]. ИК сопровождается покраснением глаз, болью, светобоязнью, ухудшением зрения. В острую стадию ИК отмечаются локальный периферический отек роговицы, умеренная васкуляризация, распространяющаяся от края роговицы, при исследовании через щелевую лампу в заднем отделе роговицы, вблизи лимба, наблюдается очаговая гранулярная инфильтрация. В хронической стадии развиваются помутнение, рубцовая трансформация роговицы, в строме роговицы присутствуют опустошенные кровеносные сосуды («тени сосудов»), наблюдается истончение стромы, может выявляться отек центральной части роговицы. ИК может присутствовать в дебюте заболевания или развиваться при рецидиве, в том числе с присоединением двустороннего



Результаты аудиометрических исследований у пациентки в динамике: а – тональная аудиограмма в дебюте заболевания, до начала лечения; б – исследование КСВП после 12 мес лечения

поражения [11, 13, 14, 17]. При отсутствии ИК в манифестную фазу СК возникают диагностические затруднения; его обнаружение на более позднем этапе заболевания может помочь в установлении диагноза, как в представленном нами наблюдении.

Другие проявления воспалительной патологии глаз при СК включают конъюнктивит, увеит, склерит, эписклерит, ирит, васкулит сетчатки глаза и редко встречающиеся закрытоугольную глаукому, папиллярный отек, центральную венозную окклюзию, невропатию зрительного нерва и отек диска зрительного нерва, которые в отсутствие ИК относят к атипичному варианту СК [13, 17].

В 90% случаев СК манифестирует с острого развития аудиовестибулярных расстройств, включая головокружение, тошноту и рвоту, с последующим присоединением шума в ушах и прогрессирующей нейросенсорной тугоухости, могут развиваться атаксия и осциллопия [3, 10–15].

Морфологические изменения в височной кости могут быть различны и включают эндолимфатическую водянку, атрофию кортиева органа, лимфоплазмоцитарную инфильтрацию спиральной связки, изменения в области мембраны круглого окна, дегенерацию клеток спирального ганглия и сосудистой полоски, демиелинизацию черепных нервов, васкулит внутренней слуховой артерии [10, 11].

В дебюте заболевания патология органа слуха может быть односторонней, но, как правило, в дальнейшем развивается двустороннее поражение. При аудиометрии выявляют нейросенсорную тугоухость. Отмечено, что после присоединения тугоухости острые вестибулярные симптомы, как правило, стихают [10, 18], что наблюдалось и в нашем случае. Расстройство слуха постепенно неуклонно прогрессирует [10, 11, 13, 15, 23], у 37–60% больных с СК развивается полная глухота [10–14, 18, 23], чаще при типичном СК (54%), чем при атипичном варианте (37%) [23]. Через 5 лет наблюдения у 95% пациентов имеются нарушения слуха различной степени выраженности. В некоторых случаях отмечается рецидивирующее течение с колебанием остроты слуха и обострениями вестибулярных расстройств [23].

Различные системные проявления наблюдаются в 60–70% случаев классического СК и у 90% больных с атипичным вариантом заболевания [13, 17], однако в манифестную фазу заболевания системные проявления представлены менее чем у 5% больных [11]. Наиболее часто наблюдаются общие симптомы (лихорадка — 27%, снижение массы тела), головная боль (40%), миалгии, артралгии (35%) или артрит, признаки поражения сердечно-сосудистой системы (аортит — 12%, недостаточность клапана аорты) [11], нервной системы (менингеальный синдром, периферическая нейропатия), могут присутствовать абдоминалгии, спленомегалия, лимфаденопатия [10–13, 15, 17, 24]. Редко наблюдается нефропатия, которая может быть обусловлена гломерулонефритом, тубуло-интерстициальным нефритом, васкулитом почечных сосудов [25, 26].

Поражение периферических сосудов различного калибра и локализации встречается примерно у каждого десятого пациента [27–29] и может развиваться как в дебюте СК, так и через несколько лет после начала заболевания. Сердечно-сосудистые осложнения, обуслов-

ленные аортитом, вовлечением коронарных артерий, недостаточностью аортального клапана с последующим прогрессированием левожелудочковой недостаточности, являются основной причиной смерти 10% больных СК [13].

Возможна ассоциация СК с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, саркоидозом, гипотиреозом [17].

В активную фазу болезни часто выражены лабораторные проявления воспалительной активности, отмечается повышение СОЭ [15, 17]. У 15% больных СК в сыворотке крови могут присутствовать в низких титрах РФ, АНА, криоглобулины.

Имеются противоречивые данные относительно ценности определения антител к 68 кДа (hsp-70) антигену внутреннего уха, уровень которых в сыворотке пациентов с нейросенсорной тугоухостью может коррелировать с активностью аутоиммунного воспаления внутреннего уха и рассматриваться как прогностический маркер СК [6, 7]. Антитела к hsp-70 выявляют в 50% случаев СК [8], отмечена более частая их гиперпродукция при типичном СК (93%), в сравнении с атипичным вариантом (17%) [9]; таким образом, антитела к hsp-70 могут быть отнесены к маркерам типичного варианта СК.

При СК обнаруживают антитела и к другим антигенам внутреннего уха, коннексину 26 и пептиду Когана [5, 30]. Пептид Когана DEP-1/CD148 экспрессируется на эпителии внутреннего уха, эндотелиальных клетках и лимфоцитах. Коннексин 26 экспрессируется в некоторых структурах улитки и формирует межклеточные ионные каналы, которые обеспечивают передачу сигналов между клетками, участвующими в восприятии звука. Мутация гена коннексина 26 ассоциируется с большинством случаев врожденной глухоты. Интересно, что протеины, аналогичные коннексину, обнаруживают в фибробластах и эпителии роговицы [31].

Присутствует описание носительства антигена HLA-B27 при СК [32], как и у представленной нами пациентки.

При МРТ головного мозга могут быть обнаружены неспецифические изменения в виде повышения поглощения гадолиния в области полукружных каналов, вестибулярного нерва или улитки; в хронической стадии отмечается сужение полукружных каналов и улитки без поглощения контраста [33]. КТ или МРТ головного мозга и височной кости рекомендуют использовать для исключения других причин аудиовестибулярных нарушений.

Позитронно-эмиссионная томография может играть решающую роль в диагностике васкулита крупных артерий при СК и оценке эффективности лечения [11, 18, 34].

Таким образом, до настоящего времени не найдены лабораторные диагностические маркеры этого заболевания [5, 10, 33] и диагноз СК основывается исключительно на анализе клинических проявлений [15], для уточнения характера которых необходимо участие широкого круга специалистов: ревматологов, оториноларингологов, аудиологов, офтальмологов, кардиологов. СК, являясь диагнозом исключения, требует дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний, включая АНЦА-СВ (прежде всего ГПА), узелковый полиартериит, артериит Такаясу, болезнь Бехчета, саркоидоз, синдром Фогта–Коянаги–Харада (идиопатический двусторонний гранулематозный панувеит с системными про-

явлениями), КИД-синдром (кератит, ихтиоз, глухота), язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Уиппла, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром, демиелинизирующие заболевания (рассеянный склероз), лимфомы центральной нервной системы, опухоли мостомозжечкового угла, врожденный сифилис, другие инфекции (туберкулез, хламидии, вирусы, включая *Herpes simplex*, *Varicella-herpes zoster*).

Лечение СК недостаточно разработано, препаратами первого ряда являются ГК [10, 12]. Способ введения, дозы и длительность лечения ГК, по данным разных авторов, варьируют [6, 11, 12, 14, 15, 17, 18]; до настоящего времени отсутствуют протоколы терапии с доказанной эффективностью. Как правило, назначают МП или преднизолон внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг/сут в течение 2–4 нед с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей [10, 13]. При отсутствии клинического улучшения через 2 нед полагают, что лечение должно быть прекращено [10].

Решающее значение имеют ранняя диагностика заболевания и быстрое назначение ГК, что позволяет предотвратить необратимое поражение глаз. ГК, назначаемые локально или системно, способны хорошо контролировать воспаление роговицы у больных с СК [15, 22]; вместе с тем у пациентов с глухотой прогноз в отношении восстановления слуха неблагоприятен [23]. В некоторых случаях после первоначальной положительной динамики нарушений слуха наблюдается последующее его ухудшение, несмотря на продолжающееся лечение [11, 18]. Для СК характерно рецидивирующее течение, несмотря на проводимое лечение, у 62% пациентов наблюдаются многократные обострения [11]. Поскольку создается впечатление, что системные и офтальмологические проявления, включая ИК, лучше отвечают на лечение ГК, чем аудиовестибулярные симптомы [17, 18], предложено не применять длительные агрессивные схемы лечения ГК в случаях с отсутствием системных проявлений

или тяжелого поражения глаз и при слабой положительной динамике нарушений слуха [35].

Важной проблемой являются осложнения, связанные с длительной системной терапией ГК (30%), вынуждающие ограничивать их применение у больных СК [11]. При высокой активности СК и необходимости длительного назначения высоких доз ГК к терапии присоединяют цитостатики, в первую очередь МТ, который позволяет редуцировать дозу ГК при отсутствии сообщений о неблагоприятных реакциях [13, 18, 36, 37]. Среди других цитостатиков, с переменным успехом используемых при СК, следует отметить ЦФ, широко применяемый при воспалительной патологии глаз, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин [10, 13, 15, 38–40].

В последние годы накапливаются сообщения об эффективности при СК ингибиторов фактора некроза опухоли α (этанерцепт, инфликсимаб), анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб), тоцилизумаба [13, 37, 41–44].

Перспективной стратегией реабилитации пациентов с СК является кохлеарная имплантация, демонстрирующая хорошие результаты [11, 18, 45–47]. При вестибулярных жалобах применяют симптоматическое лечение.

Таким образом, СК является редким и трудным для диагностики заболеванием, лечение которого в первую очередь должны осуществлять ревматологи. Представленные данные подчеркивают необходимость междисциплинарного сотрудничества ревматологов, отоларингологов, аудиологов, офтальмологов, кардиологов для совершенствования диагностики и лечения этой редкой формы СВ.

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

- 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
- Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Современная классификация системных васкулитов. *Терапевтический архив.* 2014;(5):94–8 [Beketova TV, Nasonov EL. Modern classification of systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;(5):94–8 (In Russ.)].
- Cogan DG. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol.* 1945;33:144–9. doi: 10.1001/archophth.1945.00890140064007
- Cody DT, Williams HL. Cogan's syndrome. *Laryngoscope.* 1960;70:447–78. doi: 10.1288/00005537-196004000-00010
- Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al. Autoantibodies to the inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet.* 2002;360:915–21. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11028-2
- Lobo DR, Garcia-Berrolcal JR, Ramirez-Camacho R. New prospects in the diagnosis and treatment of immune-mediated inner ear disease. *World J Methodol.* 2014;4:91–8. doi: 10.5662/wjm.v4.i2.91
- Matsuoka AJ, Harris JP. Autoimmune inner ear disease: a retrospective review of forty-seven patients. *Audiol Neurotol.* 2013;18:228–39. doi: 10.1159/000351289
- Bonaguri C, Orsoni JG, Zavota L, et al. Anti-68 kDa antibodies in autoimmune sensorineural hearing loss. Are these autoantibodies really a diagnostic tool? *Autoimmunity.* 2007;40:73–8. doi: 10.1080/08916930601119377
- Bonaguri C, Orsoni JG, Russo A, et al. Cogan's syndrome: anti-Hsp70 antibodies are a serological marker in the typical form. *Israel Med Assoc J.* 2014;16:285–8.
- Vinceneux P Cogan's syndrome. *Orphanet Encyclopedia.* 2005;(2):1–7. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cogan.pdf>
- Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:483–8. doi: 10.4065/81.4.483
- McDonald TJ, Vollertsen RS, Younge BR. Cogan's syndrome: audiovestibular involvement and prognosis in 18 patients. *Laryngoscope.* 1985;95:650–4.
- Murphy G, Sullivan MO, Shanahan F, et al. Cogan's syndrome: present and future directions. *Rheumatol Int.* 2009;29:1117–21. doi: 10.1007/s00296-009-0945-0
- Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies in thirteen, long-term follow-up and a review of literature. *Medicine.* 1980;59:426–41. doi: 10.1097/00005792-198011000-00003
- Baumann A, Helbling A, Oertle S, et al. Cogan's syndrome: clinical evolution of deafness and vertigo in three patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:45–9. doi: 10.1007/s00405-004-0738-8
- Greco A, Gallo A, Fusconi M, et al. Cogan's syndrome: An autoimmune inner ear disease. *Autoimmun Rev.* 2013;12:396–400. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.012

17. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, et al. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of literature. *Rheumatology*. 2004;43:1007-15. doi: 10.1093/rheumatology/keh228
18. Agostinho S, Marques MC, Simao MA, Dias O. Cogan's syndrome: a retrospective study of 22 years. *J Otol Rhinol*. 2015;4:4. doi: 10.4172/2324-8785.1000233
19. Lepur D, Vranjican Z, Himbele J, et al. Chlamydia pneumoniae infection as a trigger for a Cogan's syndrome. *J Infect*. 2006;52(3):223-6. doi: 10.1016/j.jinf.2005.04.008
20. Azami A, Maleki N, Hormozi MK, Tavosi Z. Interstitial keratitis, vertigo, and vasculitis: typical Cogan's syndrome. *Case Rep Med*. 2014;2014:Article ID 830831, 4 p. doi: 10.1155/2014/830831
21. Gauthier AS, Delbosc B. Focus on interstitial keratitis. *J Fr Ophthalmol*. 2012;35:726-34. doi: 10.1016/j.jfo.2012.03.003
22. Knox CM, Holsclaw DS. Interstitial keratitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1998;38(4):183-95. doi: 10.1097/00004397-199803840-00017
23. Son HJ, Ulualp SO. Course of auditory impairment in Cogan's syndrome. *Am J Otolaryngol*. 2009;30:65-8. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.02.003
24. Kondo Y, Ito S, Ohi Y, et al. Atypical Cogan's syndrome with aortitis. *Intern Med*. 2009;48(12):1093-7. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1917
25. Udayaraj UP, Hand MF, Shilliday IR, Smith WG. Renal involvement in Cogan's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(9):2420-1. doi: 10.1093/ndt/gfh380
26. Brogan K, Eleftheriou D, Rajput K, et al. Tubulointerstitial nephritis, uveitis, hearing loss and vestibular failure: TINU-atypical Cogan's overlap syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):950-2. doi: 10.1093/rheumatology/ker443
27. Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, et al. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc*. 1986;61:344-61. doi: 10.1016/S0025-6196(12)61951-X
28. Pagnini I, Zannin ME, Vittadello F, et al. Clinical features and outcome of Cogan syndrome. *J Pediatr*. 2012;160:303-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.051
29. Mazlumzadeh M, Matteson EL. Cogan's syndrome: an audiovestibular, ocular, and systemic autoimmune disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(4):855-74. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.015
30. Lefebvre PP, van de Water TR. Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. *Brain Res Rev*. 2000;32(1):159-162. doi: 10.1016/S0165-0173(99)00075-2
31. Dong Y, Roos M, Gruijters T, et al. Differential expression of two gap junction proteins in corneal epithelium. *Eur J Cell Biol*. 1994;64(1):95-100.
32. Montes S, Rodriguez-Muguruza S, Soria V, Olive A. Atypical Cogan' syndrome associated with sudden deafness and glucocorticoid response. *Reumatol Clin*. 2014;10(4):267-8. doi: 10.1016/j.reuma.2013.11.005
33. Helmchen C, Arbusow V, Jäger L, et al. Cogan's syndrome: clinical significance of antibodies against the inner ear and Cornea. *Acta Otolaryngol*. 1999;119:528-37. doi: 10.1080/00016489950180748
34. Ersal E, Ugur M, Seven B, et al. The importance of FDG-PET/CT in Cogan's syndrome. *Mol Imag Radionucl Ther*. 2014;23(2):74-5. doi: 10.4274/mirt.349
35. Allen NB, Cox CC, Kisslo J, et al. Use of immunosuppressive agents in the treatment of severe ocular and vascular manifestations of Cogan's syndrome. *Am J Med*. 1990;88(3):296-301. doi: 10.1016/0002-9343(90)90157-9
36. Pouchot J, Vinceneux P, Bouccara D, et al. Methotrexate as a steroid-sparing agent in Cogan's syndrome: comment on the concise communication by Richardson. *Arthritis Rheum*. 1995;38(9):1348-9. doi: 10.1002/art.1780380936
37. Riente L, Taglione E, Berrettini S. Efficacy of methotrexate in Cogan's syndrome. *J Rheumatol*. 1996;23(10):1830-1.
38. Pherwani A, Bansal S, Agrawal S, Gillow T. Cystoid macular oedema in Cogan's syndrome — a case report. *Cases J*. 2008;1(1):339. doi: 10.1186/1757-1626-1-339
39. Jancatova D, Zelenik K, Kominek P, Matousek P. Atypical Cogan's syndrome: a case report and summary of current treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(3):428-31. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.12.028
40. Hautefort C, Loundon N, Montchilova M, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment of steroid dependent Cogan's syndrome in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(10):1477-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.06.025
41. Orsoni JG, Lagana B, Rubino P, et al. Rituximab ameliorated severe hearing loss in Cogan's syndrome: a case report. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:18. doi: 10.1186/1750-1172-5-18
42. Matteson EL, Choi HK, Poe DS, et al. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multi-center, open-label, pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;53:337-42. doi: 10.1002/art.21179
43. Fricker M, Baumann F, Wermelinger F, et al. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF- α blockers. *Rheumatol Int*. 2007;27:493-5. doi: 10.1007/s00296-006-0252-y
44. Ghadban R, Couret M, Zenone T. Efficacy of infliximab in Cogan's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35:2456-8. doi: 10.3899/jrheum.080203
45. Minet M, Deggouji N, Gersdorff M. Cochlear implantation in patients with Cogan's syndrome: a review of four cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254:459-62. doi: 10.1007/BF02439981
46. Bacciu A, Pasanisi E, Di Lella F, et al. Cochlear implantation in patients with Cogan syndrome: long-term results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(11):3201-7. doi: 10.1007/s00405-014-3376-9
47. Ellis T, Nichani J, Mawman D, et al. Cochlear implantation in Cogan's syndrome. *Int Adv Otol*. 2012;8(2):311-6.

Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы

Белов Б.С.¹, Соловьев С.К.¹, Клюквина Н.Г.², Тарасова Г.М.¹, Полянская М.В.¹

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

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

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

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov; belovbor@yandex.ru

Поступила 15.01.15

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние на морбидность и летальность у больных системной красной волчанкой (СКВ). Повышенная восприимчивость больных СКВ к инфекциям связана с разнообразными расстройствами иммунной системы. Выделен ряд факторов риска развития КИ при СКВ, имеющих отношение как к самому заболеванию, так и к его лечению. Однако, несмотря на достаточное количество этих факторов, вклад каждого из них весьма разнится в зависимости от когорты наблюдаемых больных СКВ. Рассмотрены эпидемиологические и клинико-лабораторные характеристики некоторых бактериальных и вирусных КИ у больных СКВ в современной клинической практике. Подчеркивается значимость иммунизации, в первую очередь противогриппозной и пневмококковой вакцинами, больных СКВ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Намечены пути дальнейших исследований в рамках рассматриваемой проблемы. **Ключевые слова:** системная красная волчанка; бактериальные инфекции; вирусные инфекции; вакцинация. **Для ссылки:** Белов БС, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):469-477.

COMORBID INFECTIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: STATE-OF-THE-ART

Belov B.S.¹, Solovyev S.K.¹, Klyukvina N.G.², Tarasova G.M.¹, Polyanskaya M.V.¹

In modern rheumatology, comorbid infections (CIs) have a significant impact on morbidity and mortality of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The increased susceptibility of SLE patients to infections is associated with various immune disorders. A number of risk factors for CIs in SLE, which are related to the disease and its treatment, have been identified. However, despite the fact that there are a sufficient number of these factors, the contribution of each of them varies considerably with the cohort of examined SLE patients. The paper considers the epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of some bacterial and viral CIs in patients with SLE in current clinical practice. It underlines the importance of primarily influenza and pneumococcal vaccination in patients with SLE since among them the risk of deaths from lower respiratory tract infections is quite high. The ways of further investigations in the framework of the problem under consideration are outlined.

Key words: systemic lupus erythematosus; bacterial infections; viral infections; vaccination.

For reference: Belov BS, Solovyev SK, Klyukvina NG, et al. Comorbid infections in patients with systemic lupus erythematosus: State-of-the-art. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):469-477 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-469-477>

На протяжении всего периода развития медицины как отрасли науки борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями остается одной из наиболее актуальных проблем. Болезни, вызываемые микроорганизмами, по-прежнему играют существенную роль в патологии человека и наносят огромный экономический ущерб обществу.

Инфекционные заболевания распространены значительно шире, чем это вытекает из данных официальной их регистрации. Более того, по данным Всемирной организации здравоохранения, на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%. Казалось бы, в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, однако материалы статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация не меняется к лучшему [1].

Вышеизложенное практически полностью относится к ревматологии, где значи-

мость данного вопроса обусловлена двумя факторами. На сегодняшний день известно около двух десятков инфекционных агентов, способных по принципу триггерного механизма запускать иммунопатологические процессы. С другой стороны, наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко обуславливают развитие коморбидных инфекций (КИ) разнообразной локализации, что существенно затрудняет терапию таких пациентов.

В настоящей статье освещаются проблемы КИ у больных системной красной волчанкой (СКВ).

Эпидемиология

В современной ревматологии КИ оказывают значительное влияние на морбидность и летальность у больных СКВ. Так, КИ были одной из основных причин госпитализации больных СКВ в университет-

ских больницах Торонто (28%) и Сингапура (37%) [2, 3]. По данным крупного проспективного исследования, выполненного в Мехико, среди 473 госпитализированных больных СКВ частота КИ составила 65%. В этой же



Рис. 1. Частота КИ при СКВ

Таблица 1 Инфекции как причины летальных исходов при СКВ

Страна [источник литературы]	Число летальных исходов, абс. число	Доля летальных исходов, связанных с инфекцией, %
Франция [10]	10	20
Корея [16]	7	71
Бразилия [17]	18	52
Европа (7 стран) [18]	68	25
Китай [19]	30	60
Великобритания [20]	67	25
Испания [12]	195	39
Филиппины [21]	9	77
Россия [22]	258	30
Россия [23]	25	16

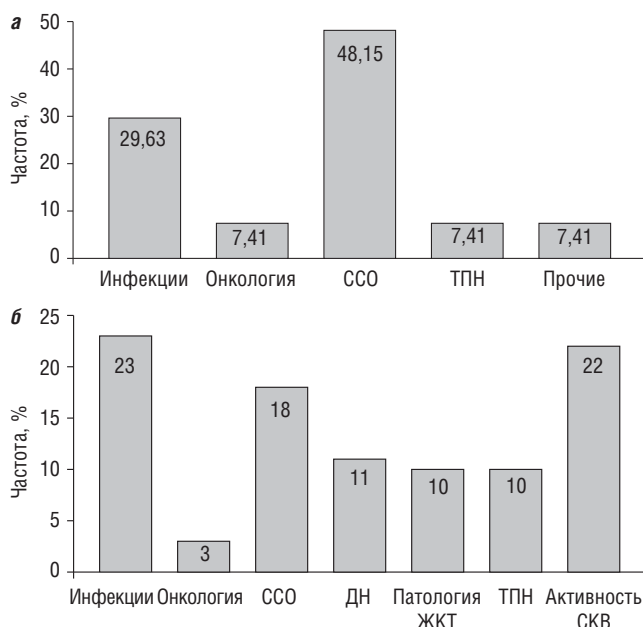


Рис. 2. Причины смерти у больных СКВ (а — одна причина смерти, б — более одной причины смерти) [24]. ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ДН — дыхательная недостаточность, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

когорте пациентов КИ были причиной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии в 61,5% случаев [4]. На протяжении 5-летнего наблюдения за 172 больными СКВ из корейской популяции как минимум один документированный эпизод КИ отмечен в 42% случаев, что составило 16,9 на 100 пациенто-лет [5]. Среди 120 больных ювенильной СКВ в 44 (37%) случаях диагностированы серьезные (т. е. требовавшие госпитализации или парентерального применения антибиотиков) КИ [6]. В исследовании «случай—контроль», выполненном испанскими авторами, доля больных СКВ, перенесших ≥ 1 КИ, составила 36%, при этом наличие фонового заболевания *per se* расценено как значимый фактор риска развития инфекций [относительный риск (ОР) — 1,36] ($p < 0,05$) [7]. В ретроспективном исследовании южноафриканских авторов серьезные КИ были причиной госпитализации у 35,2% больных СКВ. Наиболее частыми КИ были пневмония (36,8%), сепсис (18,1%), туберкулез (13,5%), инфекции мочевыводящих путей (ИМП; 12,9%) и септицемия (7,1%) [8].

В целом при СКВ частота КИ за последние 30 лет существенно не изменилась и составляет от 27 до 59% (рис. 1).

В качестве причин смерти при СКВ инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в ряде случаев — опережая ее, и, по данным мультивариантного анализа, относятся к основным предикторам летального исхода [3].

В табл. 1 представлена частота инфекций, послуживших причиной смерти больных СКВ в разных регионах мира.

Результаты мультицентрового европейского исследования показали, что при анализе летальности больных СКВ, у которых была верифицирована единственная причина смерти, инфекции находились на втором месте после сердечно-сосудистой патологии (рис. 2, а). В ситуациях, когда в качестве причин смерти фигурировали два заболевания, инфекции занимали ведущую позицию (см. рис. 2, б). В структуре инфекций, повлекших за собой летальный исход при СКВ, наиболее часто встречались пневмония и сепсис с отсутствием первичного очага (рис. 3) [24].

Повышенная восприимчивость больных СКВ к инфекциям связана с разнообразными расстройствами иммунной системы: снижением числа Т-лимфоцитов и активности Т-хелперов, дисфункцией системы комплемента, нарушениями функциональной способности мо-

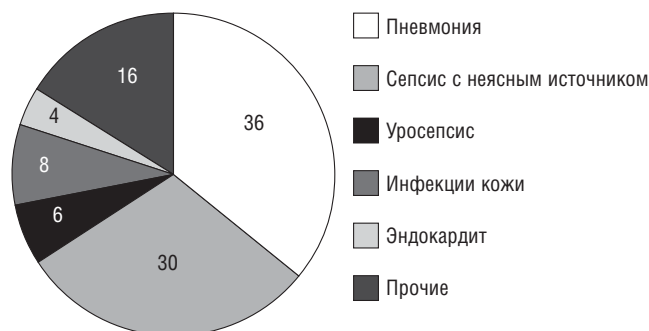


Рис. 3. Частота инфекционных осложнений, послуживших причинами летальных исходов у больных СКВ [24]

ноцитов-макрофагов (снижение хемотаксиса, опсонизации, фагоцитоза, окислительного метаболизма) и т. д. Выделен ряд факторов риска развития КИ при СКВ, имеющих отношение как к самому заболеванию, так и к его лечению. Однако, несмотря на достаточное количество этих факторов, вклад каждого из них весьма разнится в зависимости от когорты наблюдавшихся больных СКВ. Так, по данным моновариантного анализа, в качестве значимых факторов риска КИ у больных СКВ фигурировали нефрит ($OR=7,2$; $p<0,0001$), активность болезни ($OR=7$; $p<0,0001$), лейкопения ($OR=3,7$; $p<0,0001$), титры анти-ДНК >20 мг/мл ($OR=5,9$; $p<0,0001$), низкое содержание комплемента (СН50; $OR=8,4$; $p<0,0001$), применение глюкокортикоидов (ГК) в целом ($OR=10,1$; $p<0,0001$) и в суточной дозе >10 мг в пересчете на преднизолон ($OR=4,5$; $p<0,0001$), а также лечение циклофосфаном (ЦФ) независимо от длительности его применения ($OR=43,7$; $p<0,00001$). При мультивариантном анализе статистически значимыми показателями были низкое содержание комплемента и применение ГК в дозе >20 мг/сут в сочетании (когда-либо) с ЦФ ($p<0,0001$ в обоих случаях). По мнению авторов, гипокомплементемия является независимым предиктором КИ у больных СКВ [7].

В других исследованиях в качестве факторов риска КИ называются гомозиготность аллелей гена, кодирующего синтез маннозо-связывающего лектина [25], высокая активность болезни (индекс SLEDAI >12), частые обострения и длительность СКВ ≥ 8 лет [16], нейтропения [26] и лимфопения [27]. Применение ГК и ЦФ рассматривается многими авторами в качестве мощных факторов риска КИ, причем данная ассоциация является дозо- и времязависимой [15, 28]. Так, в ходе гнездового исследования «случай—контроль» на модели логистической регрессии показано, что увеличение суточной дозы преднизолона на 1 мг повышало риск развития КИ на 12%. Однако эти же авторы не выявили значимых ассоциаций КИ с применением других иммуносупрессоров (азатиоприн, метотрексат, ЦФ, микофенолата мофетил, циклоспорин) [29].

В то же время, по данным М.М. Ивановой [30], среди больных, получавших цитостатики вместе с преднизолоном, не отмечено учащения бактериальных или вирусных осложнений, по сравнению с пациентами, леченными одним преднизолоном. В ходе длительного проспективного наблюдения, выполненного одним из авторов статьи, установлено, что при использовании мегадоз ЦФ у больных СКВ, нуждавшихся в стационарном лечении, частота вторичной инфекции составила лишь 1,6% [31].

Большинство надежд современной фармакотерапии СКВ связано с разработкой и внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на различные звенья патогенеза. Одним из наиболее изученных препаратов, подавляющих пролиферацию В-клеток, является ритуксимаб (РТМ), представляющий собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20. В настоящее время имеются данные о высокой эффективности РТМ, применяемого *of label* в лечении СКВ. Однако у ряда пациентов включение РТМ в схему лечения приводило к развитию тяжелых инфекций [32]. По данным круп-

ного проспективного когортного исследования BIOGEAS, включавшего 344 больных системными воспалительными РЗ, в том числе 140 больных СКВ (80% из которых получали РТМ), частота серьезных КИ среди последних составила 62,7 на 1000 пациенто-лет. В целом при лечении РТМ частота тяжелых КИ равнялась 112,5 на 1000 пациенто-лет. Наиболее распространенными тяжелыми КИ были пневмония (39%) и сепсис (20%). Среди возбудителей КИ чаще выделяли *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [33].

В испанском многоцентровом продольном ретроспективном исследовании LESIMAB среди больных СКВ, получавших лечение РТМ, частота серьезных КИ составила 12,6 на 100 пациенто-лет. Инфекции были причиной летального исхода в 2 (33%) из 6 случаев [34].

По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у больных СКВ при лечении РТМ самыми частыми неблагоприятными реакциями (НР) были инфекционные осложнения (30%), в том числе тяжелые (5%). На разных сроках наблюдения они отмечались примерно у 1/3 больных. Курс терапии РТМ не был завершён в результате плохой переносимости у 7 пациентов с высокой активностью СКВ, у пяти из них были сопутствующие инфекционные осложнения (у четырех — пневмония) [35]. В то же время в данной работе частота тяжелых КИ была ниже, чем в других исследованиях РТМ у больных СКВ — EXPLORER (9,5%) [36] и LUNAR (16,4%) [37].

В настоящее время продолжается активное изучение эффективности и переносимости нового анти-В-клеточного препарата белимумаба у больных СКВ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, при лечении этим препаратом инфекционные осложнения также были наиболее частыми НР и их встречаемость не отличалась от таковой в плацебо-контроле. Так, в исследовании BLISS-52 частота серьезных КИ составила 8; 4 и 6% для больных СКВ, получавших белимумаб в дозах 1 и 10 мг/кг и плацебо соответственно [38]. В аналогичном по дизайну, но более продолжительном исследовании BLISS-76 вышеуказанные параметры составили 7; 7,3 и 5,8% соответственно [39]. В открытой продолженной фазе этих исследований частота КИ при лечении белимумабом была максимальной в течение 1-го года (8,3%) и в дальнейшем снижалась к концу 4-го года наблюдения (4,7%). Наиболее частыми КИ были целлюлит и пневмония. Зарегистрировано два случая оппортунистических инфекций — кокцидиоидомикоз и цитомегаловирусная пневмония [40].

Ниже будут рассмотрены эпидемиологические и клинико-лабораторные характеристики некоторых бактериальных и вирусных КИ у больных СКВ. Обсуждение роли разнообразных инфекционных агентов в этиологии СКВ, несомненно, заслуживает отдельной публикации и находится за рамками данной статьи.

Пневмония

Как уже указывалось, пневмония у больных СКВ развивается достаточно часто и является одной из наиболее значимых причин летального исхода. Ведущим этиологическим фактором пневмонии при СКВ является *Str. pneumoniae*. В ретроспективном исследовании, выполненном в Дании, показано, что частота инвазивных пневмококковых инфекций, включая пневмонии, среди больных СКВ в 13 (!) раз превышала таковую

в популяции (210 и 15,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно). По мнению авторов, данное обстоятельство является весомым аргументом в пользу вакцинации против пневмококковой инфекции всех (!) больных СКВ [41].

Имеются данные о пневмонии, вызванной *St. aureus*, грамотрицательными бактериями, а также цитомегаловирусом (ЦМВ), *Pneumocystis jiroveci* и грибами при СКВ, причем как на фоне массивной терапии ЦФ и высокими дозами ГК, так и при отсутствии таковой.

По данным R. Nagata и соавт. [42], частота внебольничной пневмонии у больных СКВ составила 10,3%. Средний возраст пациентов составил $38,0 \pm 11,5$ года, средняя продолжительность СКВ к моменту развития пневмонии — $35,0 \pm 54,5$ мес. Более чем в половине случаев (58,9%) пневмония была зафиксирована на первом году заболевания, из них в 11 случаях развитие пневмонии совпало с дебютом СКВ, а в 22 случаях средняя продолжительность болезни составила $4,5 \pm 3,6$ мес. В клинической картине преобладали фебрильная лихорадка (83,9%) и кашель (58,9%), реже встречались одышка (28,6%) и боли в грудной клетке при вдохе (8,9%).

Примечательно, что у 5 (8,9%) пациентов не было выявлено ни одного легочного симптома, но имелись рентгенологические признаки пневмонии. На рентгенограммах органов грудной клетки наиболее часто встречались локализованные очаги инфильтрации легочной ткани (35,7%), несколько реже обнаруживалась двусторонняя или многодолевая инфильтрация (25%); двусторонняя интерстициальная инфильтрация выявлялась в 12,5% случаев. У 5 пациентов (в том числе у трех с нокардиозом) имелись очаги распада легочной ткани.

Интересно отметить, что лейкоцитоз в исследуемой группе больных был незначительным, среднее количество лейкоцитов составило $8,4 \pm 5,7 \cdot 10^9/\text{л}$.

Осложнения пневмонии зафиксированы у 26 (46,4%) больных. Наиболее часто отмечалась дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции легких (ИВЛ; $n=15$), также встречались острый респираторный дистресс-синдром взрослых ($n=4$) и септический шок ($n=2$).

Предикторами смерти от пневмонии при СКВ явились большая суточная и кумулятивная дозы ГК (которые в группе умерших пациентов составили в среднем $41,3 \pm 16,0$ мг/сут и $596,3 \pm 232,6$ мг соответственно), а также высокая активность СКВ по данным MEX-SLEDAI ($8,13 \pm 6,32$) и факт применения ИВЛ. В то же время при многофакторном анализе свое значение сохранили только применение ИВЛ ($p=0,024$) и прием ГК в дозе ≥ 15 мг/сут ($p=0,045$). Летальный исход наблюдали в 26,8% случаев.

Американские исследователи показали, что у больных СКВ с повышенным риском развития пневмонии были связаны мужской пол [отношение шансов (ОШ) 2,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,98–6,8; $p=0,03$], наличие в анамнезе нефрита (ОШ=2,3; 95% ДИ 1,1–4,7; $p=0,02$), лейкопения (ОШ=2,1; 95% ДИ 1,0–4,4; $p=0,04$), лечение иммуносупрессивными препаратами (ЦФ, азатиоприном, метотрексатом и циклоспорином А; ОШ=2,7; 95% ДИ 1,2–6,7; $p=0,01$) и наличие аллели гена фактора некроза опухоли α (ФНО α) -238А (ОШ=4,0; 95% ДИ 1,5–9,8). Не обнаружено достоверной ассоциации частоты развития пневмонии с возрастом,

продолжительностью болезни, приемом ГК или гидроксихлорохина, курением, а также вариациями аллелей МСЛ или FCGR2A [43].

По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, факторами риска развития пневмонии у больных СКВ явились высокая активность воспалительного процесса (ОШ=11,6; 95% ДИ 3,2–41,3; $p<0,001$), отсутствие лечения цитотоксическими препаратами (ОШ=10,5; 95% ДИ 3,3–43,3; $p<0,001$) и прием ГК в дозе >20 мг/сут (ОШ=11,9; 95% ДИ 7,3–43,3; $p<0,001$). Сочетание первого и второго факторов приводило к 4-кратному увеличению риска развития пневмонии (ОШ=48,0; $p<0,001$) [44].

В последние годы все большее внимание клиницистов различных специальностей привлекает проблема пневмоний, вызванных *Pneum. jiroveci*, развивающихся у пациентов с вторичным иммунодефицитом без ВИЧ-инфекции.

По данным метаанализа, включавшего 11 905 больных РЗ, пневмоцистная пневмония развивается у 5% больных СКВ, а частота лечения в стационаре по этому поводу составляет 12 случаев на 10 тыс. госпитализаций в год [45]. В качестве факторов риска пневмоцистной пневмонии у больных СКВ следует рассматривать высокую активность болезни, патологию почек, интерстициальный легочный фиброз, большую суточную дозу ГК, лимфопению и низкое количество CD4 Т-клеток. Имеются публикации о развитии пневмоцистной пневмонии у больных СКВ при лечении РТМ [46, 47].

Госпитальная летальность среди больных СКВ и пневмоцистной пневмонией составляет 46,3%. Подчеркивается, что в целом летальность от пневмоцистной пневмонии среди ВИЧ-негативных пациентов втрое превышает таковую у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно). Исходя из этого, считают крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной пневмонии с четким определением показаний и лекарственных схем [48].

Инфекции мочевыводящих путей

У больных СКВ ИМП относятся к наиболее частым КИ и встречаются в 14–36% случаев [7, 49, 50]. В рамках годичного проспективного исследования показано, что у больных СКВ частота развития ИМП в 8,7 раза превышала таковую в контроле ($p<0,001$). Факторами риска развития ИМП при СКВ были возраст (ОР=1,1; 95% ДИ 1–1,1; $p=0,002$), наличие ИМП в анамнезе (ОР=4,5; 95% ДИ 2–10; $p=0,0001$) и связанного с этим факта госпитализации (ОР=15,9; 95% ДИ 2,8–91,1; $p=0,002$), люпус-нефрит (ОР=2,5; 95% ДИ 1,1–5,7; $p=0,036$), повышение титров АНФ $>1/80$ МЕ/мл (ОР=2,8; 95% ДИ 1,2–6,8; $p=0,022$), тромбоцитопения (ОР=4,3; 95% ДИ 1,3–14,8; $p=0,02$). Одной из причин рецидивирующих ИМП при СКВ может быть дисфункция мочевого пузыря [51].

В большинстве случаев основным возбудителем ИМП при СКВ была *E. coli*, реже встречались клебсиеллы, протей, синегнойная палочка, коагулазонегативные стафилококки [49, 50]. По данным тайваньских авторов [52], у больных СКВ с ИМП, сопровождавшимися бактериемией, значимо чаще отмечались лихорадка ($p=0,047$), лейкоцитоз ($p=0,035$), повышение СОЭ ($p=0,021$) и уровня СРБ ($p=0,016$).

Как правило, больные СКВ получают терапию по поводу ИМП в амбулаторных условиях. Учитывая нарастающую резистентность *E. coli* к ко-тримоксазолу, в качестве препаратов выбора при цистите рассматриваются нитрофурантоин и фосфомицин, при пиелонефрите — цефалоспорины третьего поколения или ингибитор-защищенные аминопенициллины.

Инвазивные грибковые инфекции

По данным систематического обзора, частота инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) при СКВ составляет 0,28–3,24%. ИГИ развиваются в среднем в течение первых 2 лет от начала СКВ (39% — в течение первого года) на фоне высокой активности болезни (индекс SLEDAI=11). На момент начала ИГИ поражение почек диагностировано у 87% больных СКВ, центральной нервной системы (ЦНС) — у 19%, легких — у 34%, гематологические и иммунологические нарушения — у 67 и 90% соответственно. ГК в средней дозе 30 мг/сут в пересчете на преднизолон получали 90% больных (из них 34% — в дозе ≥ 60 мг/сут). У 21% больных в ближайшем анамнезе фигурировала пульс-терапия ГК. Более чем у половины больных проводилась терапия цитотоксическими препаратами, включая азатиоприн, ЦФ, микофенолата мофетил и др. Самыми частыми инфекционными формами были криптококковый менингит, кандидемия, легочный аспергиллез и диссеминированная ИГИ. Среди эндемических микозов преобладали кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, пенициллиоз и бластомикоз, распространенность которых примерно соответствовала географическим ареалам для каждого возбудителя. У 56 больных диагностирована бактериальная или вирусная ко-инфекция. Показатели летальности колебались от 25 до 70%. В 19% случаев ИГИ диагностирована *post mortem*. Наиболее распространенными осложнениями были сепсис, острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, судороги и кома. Авторы настоятельно подчеркивают необходимость сохранения врачами высокого «индекса настороженности» в отношении ИГИ у больных СКВ, особенно при выраженной активности на ранних стадиях болезни и лечении высокими дозами ГК [53].

Микобактериальные инфекции

Частота туберкулеза у больных СКВ весьма разнится в зависимости от выборки и встречаемости данной инфекции в конкретном регионе. Так, в Индии и странах Юго-Восточной Азии встречаемость туберкулеза при СКВ в 7–10 раз превосходит таковую в популяции и достигает внушительных значений (табл. 2) [54].

Обращает на себя внимание высокая частота внелегочных проявлений туберкулеза. Так, в исследовании турецких авторов его внелегочные локализации наблюдались в 45% случаев и включали спондилит, менингит, артрит и поражение мягких тканей. В группе больных СКВ в сочетании с туберкулезом значимо чаще встречались люпус-нефрит и люпус-артрит ($p=0,045$ и $p=0,009$ соответственно) [55]. Показатели смертности от туберкулеза при СКВ колеблются от 5 до 31% (см. табл. 2). В когорте российских больных СКВ туберкулезная инфекция фигурировала в качестве причины смерти в 7% случаев [22].

В настоящее время эксперты Европейской антиревматической лиги (EULAR) [56] советуют проводить скрининговое обследование на туберкулез, в соответствии с национальными рекомендациями, всем больным СКВ, особенно перед назначением иммуносупрессивных препаратов, в том числе высоких доз ГК. Однако если пациент уже принимает эти препараты, то при обследовании на туберкулез нужно иметь в виду возможность получения ложноотрицательных результатов туберкулиновой кожной пробы. В подобных ситуациях рекомендуют выполнять один из интерфероновых тестов (в частности, T.SPOT.TB) [57]. Сочетанное применение обоих вышеуказанных исследований обеспечивает более безопасный и всесторонний подход к диагностике латентной туберкулезной инфекции у больных СКВ [58].

В отличие от туберкулеза, инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (НТМ), у больных СКВ значительно чаще ($p=0,006$) поражают кожу и мягкие ткани, развиваются преимущественно у пациентов старших возрастных групп ($p<0,001$), с большей продолжительностью заболевания ($p<0,001$) и более высокой кумулятивной дозой преднизолона ($p=0,01$). В целом НТМ-инфекции чаще развиваются у больных СКВ с выраженной иммуносупрессией и более склонны к хронизации [58, 59].

Вирусные инфекции

Наиболее частые и значимые вирусные инфекции у больных СКВ вызваны парвовирусом В19 и представителями семейства *Herpesviridae*, в первую очередь ЦМВ, вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ) и *Herpes zoster*. Клиническая картина ряда вирусных инфекций может быть схожей с таковой при СКВ. В литературе имеется более 30 сообщений о первичной В19-вирусной инфекции, имитирующей клиническую картину СКВ (lupus-like-синдром) и протекающей с лихорадкой, артралгией, кожной сыпью, лимфаденопатией и цитопенией. ЦМВ-инфекция развивается преимущественно у боль-

Таблица 2 Туберкулез у больных СКВ (сводные данные)

Страна	Частота		
	в целом, на 100 тыс. пациенто-лет	внелегочные формы, %	летальность, %
Филиппины	1461	65	14
Гонконг	682	66	7
Корея	790	60	13
Индия	2328	47	6
Сингапур	321	50	31
Турция	150	45	5
Испания	645	33	0

ных СКВ с выраженной иммуносупрессией и также может имитировать обострение основного заболевания либо протекать со специфическими органными поражениями (желудочно-кишечные кровотечения, формирование легочных инфильтратов и др.). Вирусные КИ могут существенно утяжелять течение и прогноз СКВ и приводить к формированию эритроцитарной аплазии и гемофагоцитарного синдрома.

М. Ramos-Casals и соавт. [61] проанализировали течение болезни у 88 пациентов с СКВ в сочетании с вирусными инфекциями. У 25 больных СКВ дебютировала в ассоциации с перенесенной вирусной инфекцией: парвовирус В19 ($n=15$), ЦМВ ($n=6$), ЭБВ ($n=3$), вирус гепатита А ($n=1$). В 36 случаях диагностированы вирус-ассоциированные поражения: пневмонит, колит, ретинит, гепатит. У 10 больных наблюдалась выраженная полиорганная патология, подобная таковой при катастрофическом антифосфолипидном синдроме, в качестве окончательных диагнозов фигурировали гемофагоцитарный синдром и диссеминированная вирусная инфекция (по 5 случаев). Отмечено 12 летальных исходов. При аутопсии, выполненной в 9 случаях, диагностированы герпесвирусная инфекция ($n=6$) и гемофагоцитарный синдром ($n=3$). Среди умерших больных, по сравнению с выжившими, значимо чаще наблюдали почечную недостаточность (54 и 19% соответственно; $p=0,024$), антифосфолипидный синдром (33 и 6% соответственно; $p=0,023$), признаки полисистемного поражения (58 и 8% соответственно; $p<0,01$), применение ЦФ (82 и 37% соответственно; $p=0,008$), а также более низкую частоту лечения противовирусными препаратами (18 и 76% соответственно; $p<0,001$).

По мнению ряда авторов, отсутствие положительной динамики у больных с предполагаемым диагнозом СКВ при назначении схемы терапии, соответствующей данному заболеванию, обуславливает необходимость обследования таких пациентов в отношении текущей В19- и герпесвирусной инфекции.

Нередким осложнением у больных СКВ могут быть инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ). Эти инфекции отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Бразильские авторы показали, что при СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем в контрольной группе (20,2 и 7,3% соответственно; $p=0,0001$). Прослежены значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией. В группе ВПЧ-позитивных больных СКВ, в отличие от таковых без инфекции, были выявлены более высокие средние кумулятивные дозы ЦФ (10,1 и 7,67 г соответственно; $p=0,049$) и преднизолона (38,1 и 20,2 г соответственно; $p=0,02$) [62]. В работе L.D. Lugo и соавт. [63] риск развития ВПЧ-инфекции при СКВ был повышен в 7,2 раза (95% ДИ 2,9–17,8; $p=0,0001$). Результаты других исследований также показывают, что распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ высока [64], а при применении иммуносупрессоров уровень заболеваемости нарастает в большей степени [65]. Это свидетельствует о необходимости увеличения числа плановых гинекологических обследований женщин, страдающих СКВ, а также решения вопроса о ВПЧ-вакцинации.

В последние годы все большее внимание клиницистов привлекает прогрессирующая мультифокальная лей-

коэнцефалопатия (ПМЛ) — тяжелое, как правило, фатальное демиелинизирующее заболевание ЦНС, вызываемое папавирусом JC, принадлежащим к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Данная инфекция относится к разряду оппортунистических с 80% частотой серопозитивных лиц в популяции и реактивируется с развитием клинически манифестного заболевания только при нарушении клеточного иммунитета. Согласно современным эпидемиологическим данным, в 2% случаев ПМЛ развивается на фоне воспалительных РЗ — СКВ (0,44%), системной склеродермии, ревматоидного артрита и дерматомиозита/полимиозита. Несомненного внимания заслуживают случаи развития ПМЛ при лечении ГИБП у больных РЗ. По состоянию на 27.08.2012 г. в базе данных AERS (Adverse Effects Reporting System) Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США имелись сведения о 30 случаях верифицированной ПМЛ, развившейся в рамках РЗ: СКВ ($n=11$), ревматоидный артрит ($n=11$), дерматомиозит/полимиозит ($n=5$), прочие ($n=3$). В 24 случаях проводили лечение РТМ, в 6 — ингибиторами ФНО α . Симптоматика ПМЛ развивалась в среднем через 15 и 5 мес от момента первой и последней инфузий РТМ соответственно [66]. В начале 2014 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации опубликовала письмо с сообщением о двух случаях ПМЛ у пациентов с СКВ, получавших лечение белимумабом в пострегистрационном периоде [67].

Основные клинические симптомы ПМЛ — головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройства чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепных нервов. Диагноз ПМЛ верифицируют при магнитно-резонансной томографии (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение не разработано. В связи с изложенным, подчеркивается необходимость более тщательного наблюдения за больными РЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики [68].

Вакцинация

На сегодняшний день в ходе многочисленных исследований подтверждены иммуногенность и безопасность, в первую очередь, противогриппозных и пневмококковых вакцин при СКВ и других РЗ. Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, Американская коллегия ревматологов — ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию противогриппозной и пневмококковой вакцинами больным СКВ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Указанное обстоятельство отражено и в недавно опубликованных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней по вакцинации иммуносупрессированных больных [69]. Весьма перспективным представляется более широкое внедрение ВПЧ-вакцинации у больных СКВ [70].

Большинство исследователей по-прежнему подчеркивают необходимость иммунизации указанными вакцинами не менее чем за 4 нед до начала лечения ГИБП. В первую очередь это относится к РТМ, обладающему сре-

ди всех ГИБП наибольшим ингибирующим эффектом на поствакцинальный ответ [71, 72].

Таким образом, проблема инфекций при СКВ по-прежнему существует, она реальна и заслуживает самого серьезного внимания. В соответствии с предложениями экспертов EULAR, объектами будущих исследований в этом направлении должны быть: а) распространенность КИ при СКВ с идентификацией возбудителей; б) влияние новых методов лечения СКВ на частоту КИ с оценкой клинического течения и исходов последних; в) эффективность и безопасность вакцинации при СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малеев ВВ, Покровский ВИ. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения. Терапевтический архив. 2004;(4):5-9 [Maleev VV, Pokrovskiy VI. Infectious diseases in Russia: Problems and Solutions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004;(4):5-9 (In Russ.)].
2. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Rheumatol*. 1991;18(8):1180-4.
3. Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus*. 2003;12(9):672-6. doi: 10.1191/0961203303lu4520a
4. Namendys-Silva SA, Baltazar-Torres JA, Rivero-Sigarroa E, et al. Prognostic factors in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Lupus*. 2009;18(14):1252-8. doi: 10.1177/0961203309345720
5. Suh CH, Jeong YS, Park HC, et al. Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(2):191-4.
6. Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;149(3):442-9. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.009
7. Bosch X, Guilbert A, Pallares L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15(9):584-9. doi: 10.1177/0961203306071919
8. Dubula T, Mody GM. Spectrum of infections and outcome among hospitalized South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):479-88. doi: 10.1007/s10067-014-2847-0. Epub 2014 Dec 23.
9. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yanez P, et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*. 2001;10(7):505-10. doi: 10.1191/096120301678416088
10. Noel V, Lortholary O, Casassus P, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1141-4. doi: 10.1136/ard.60.12.1141
11. Сороцкая ВН. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Тула; 2005. 48 с. [Sorotskaya VN. *Rasprostranennost' i prichiny letal'nykh iskhodov revmaticheskikh zabolevaniy na modeli Tul'skoy oblasti*. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk [The incidence and causes of deaths revmaticheskikh diseases on the model of the Tula area. Author. diss. ... Doct. Med. Sci.]. Tula; 2005. 48 p.].
12. Gonzalez Leon R, Castillo Palma MJ, Garcia Hernandez FJ, et al. [Severe infections in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(8):365-7. doi: 10.1016/j.medcli.2010.03.026
13. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Arfin M, et al. Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus*. 2007;16(9):755-63. doi: 10.1177/0961203307079943
14. Bultink IEM, Dijkman BAC, Voskuyl AE. Infections in patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, spectrum and associated risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl. III:235.
15. Chen D, Zhan Z. Clinical features and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: experience from a single institute of Southern China. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2:599. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3052
16. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(4):268-74. doi: 10.1080/00365540902744741
17. Facó MM, Leone C, Campos LM, et al. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(7):993-1002. doi: 10.1590/S0100-879X2006005000110
18. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55
19. Mok CC, To CH, Ho LY, Yu KL. Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000–2006. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1978-82.
20. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus*. 2009;18(8): 682-9. doi: 10.1177/0961203308101019
21. Gulay CB, Dans LF. Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9:7. doi: 10.1186/1546-0096-9-7
22. Лучихина ЕЛ. Анализ структуры летальных исходов при системной красной волчанке: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1998. 24 с. [Luchikhina EL. *Analiz struktury letal'nykh iskhodov pri sistemoi krasnoy volchanke*: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Analysis of the structure of deaths in systemic lupus erythematosus: Author. diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 1998. 24 p.].
23. Ключкина НГ. Системная красная волчанка у мужчин: клиника, течение, исходы. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2010. 52 с. [Klyukvina NG. *Sistemnaya krasnaya volchanka u muzhchin: klinika, techenie, ishody*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Systemic lupus erythematosus in men: clinical, during, outcomes. Author. diss. ... Doctor. Med. Sci.]. Moscow; 2010. 52 p.].
24. Nossent J, Cikes N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16(5):309-17. doi: 10.1177/0961203307077987
25. Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun*. 2001;2(8):442-50. doi: 10.1038/sj.gene.6363804
26. Dias AM, do Couto MC, Duarte CC, et al. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:103-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04872.x

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

27. Ng WL, Chu CM, Wu AK, et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2006;99(1):37-47. doi: 10.1093/qjmed/hci155
28. James JA, Sestak AL, Vista ES. SLE and Infections. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndroms*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. P. 555-63.
29. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arzuza I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109. doi: 10.1186/ar2764
30. Иванова ММ. Патогенетическая терапия, реабилитация и прогноз больных системной красной волчанкой с преимущественным поражением почек. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 1985. 48 с. [Ivanova MM. *Patogeneticheskaya terapiya, reabilitatsiya i prognoz bol'nykh sistemnoi krasnoi volchankoi s preimushchestvennym porazheniem pochek*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Pathogenetic therapy, rehabilitation and prognosis of patients with systemic lupus erythematosus with primary renal disease. Author. diss. ... Doct. Med. Sci.]. Moscow; 1985. 48 p.].
31. Соловьев СК. Эффективность интенсивной терапии у больных системной красной волчанкой с неблагоприятным жизненным прогнозом. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2000. 58 с. [Solov'ev SK. *Effektivnost' intensivnoi terapii u bol'nykh sistemnoi krasnoi volchankoi s neblagopriyatnym zhiznennym prognozom*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [The effectiveness of intensive therapy in patients with systemic lupus erythematosus with a poor vital prognosis. Author. diss. ... Doct. Med. Sci.]. Moscow; 2000. 58 p.].
32. Левицкий А, Линдер 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.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-1494
33. Diaz-Lagares C, Perez-Alvarez R, Garcia-Hernandez FJ, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R112. doi: 10.1186/ar3397
34. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JL, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus*. 2012;21(10):1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627
35. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-B-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
36. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011;20(7):709-16. doi: 10.1177/0961203310395802
37. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359
38. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
39. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613
40. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564
41. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014;23(14):1512-6. doi: 10.1177/0961203314543918
42. Narata R, Wankaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *South Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38(3):528-36.
43. Kinder BW, Freemer MM, King TE, et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2679-86. doi: 10.1002/art.22804
44. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. *Pnevmoniya u pacientov s revmaticheskimi zabolevaniyami: chastota vstrechaemosti, klinicheskaya kartina, faktory riska*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Pneumonia in patients with rheumatic diseases: incidence, clinical presentation, risk factors. Author. disc. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2009. 24 p.].
45. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):780-9. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<780::AID-ANR23>3.0.CO;2-M
46. Tsai MJ, Chou CW, Lin FC, Chang SC. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy. *Lupus*. 2012;21(8):914-8. doi: 10.1177/0961203312436855
47. Bonilla-Abadia F, Betancurt JF, Pineda JC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in two patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):415-8. doi: 10.1007/s10067-013-2475-0
48. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426
49. Mohamed DF, Habeeb RA, Hosny SM, Ebrahim SE. Incidence and risk of infection in egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2014;7:41-8. doi: 10.4137/CMAMD.S15346
50. Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Alonso J, de Dios Luna J, et al. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):431-7. doi: 10.1136/ard.2003.006346
51. Duran-Barragan S, Ruvalcaba-Naranjo H, Rodriguez-Gutierrez L. Recurrent urinary tract infections and bladder dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17(12):1117-21. doi: 10.1177/0961203308093458
52. Tsai YC, Hou CL, Yao TC, et al. Risk factors and bacterial profiles of urinary tract infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2007;25(2-3):155-61.
53. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):325-30. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.001
54. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, et al. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2006;15(4):232-5. doi: 10.1191/0961203306lu2289xx

55. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*. 2004;13(4):274-8. doi: 10.1191/0961203303lu529xx
56. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
57. Arenas Miras Mdel M, Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Gamiz P, Jimenez-Alonso J. Diagnosis of latent tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus: T.SPOT.TB versus tuberculin skin test. *Biomed Res Int*. 2014;2014:291031. doi: 10.1155/2014/291031
58. Kadavath S, Zapantis E, Henriquez W, et al. Effectiveness of combining tuberculin skin test and interferon gamma release assays as a screening strategy for detecting latent tuberculosis infection in high risk patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:A478. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1435
59. Mok MY, Wong SS, Chan TM, et al. Non-tuberculous mycobacterial infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):280-4. doi: 10.1093/rheumatology/kei206
60. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):75-93. doi: 10.1016/j.rdc.2009.03.003
61. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):311-8. doi: 10.1097/MD.0b013e31818ec711
62. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010;19(13):1485-91. doi: 10.1177/0961203310372952
63. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):335-40. doi: 10.1007/s00296-012-2426-0
64. Santana IU, do Nascimento Gomes A, D'Cirqueira Lyrio L, et al. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):665-72. doi: 10.1007/s10067-010-1606-0
65. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, et al. The impact of glucocorticoids and anti-CD20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Dec;68(12):1475-80. doi: 10.6061/clinics/2013(12)01
66. Molloy E, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with biological therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2014;66 Suppl 10:abstr.837.
67. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. №02И-110/14 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста». Доступно по ссылке: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>. Дата обращения 10 января 2015 г. [Pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya ot 7 fevralya 2014 g. №02I-110/14 «O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Benlista» [The letter of Federal service on supervision in sphere of public health from February 7, 2014 №02I-110/14, "On the new drug for safety data Benlista"]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>. Treatment Date January 10, 2015].
68. Toussiot E, Bereau M. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy under biological agents used in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(2):121-7. doi: 10.2174/1871528113666140224103712
69. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):44-100. doi: 10.1093/cid/cit684
70. Baranda L, Alvarez-Quiroga C, Gonzalez-Amaro R, et al. Immune effects of human papilloma virus (HPV) immunization in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2:539. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5934
71. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246
72. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 2;16(1):R2. doi: 10.1186/ar4427

Реакция со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных ревматоидным артритом в период подкожного применения метотрексата: описание трех случаев

Муравьев Ю.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Раденска-Лоповок С.Г.¹, Харитонов Н.И.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный медицинский центр» Росимущества, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²107078 Москва, Каланчевская улица, 31

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Federal Medical Center, Russian Federal Property Management Agency, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²31, Kalanchevskaya Street, Moscow 107078

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
myrawyuv@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 22.01.16

Сообщается о развитии неблагоприятных реакций со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных ревматоидным артритом в период подкожного применения метотрексата, служащих проявлением его токсичности. Обсуждаются возможные механизмы их возникновения, хотя как клиническая картина, так и гистологические изменения неспецифичны.

Ключевые слова: метотрексат; подкожное применение; ревматоидный артрит; неблагоприятные реакции. **Для ссылки:** Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Раденска-Лоповок СГ, Харитонов НИ. Реакция со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных ревматоидным артритом в период подкожного применения метотрексата: описание трех случаев. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):478-481.

THE REACTION OF THE SKIN AND ITS APPENDAGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS USING SUBCUTANEOUS METHOTREXATE: A DESCRIPTION OF THREE CASES

Muravyev Yu.V.¹, Gridneva G.I.¹, Radenska-Lopovok S.G.¹, Kharitonova N.I.²

The paper reports the development of the adverse events of the skin and its appendages due to subcutaneous methotrexate, which serve as a manifestation of its toxicity in patients with rheumatoid arthritis. It discusses the possible mechanisms of their occurrence, although both clinical presentations and histological changes are not specific.

Key words: methotrexate; subcutaneous use; rheumatoid arthritis; adverse events.

For reference: Muravyev YuV, Gridneva GI, Radenska-Lopovok SG, Kharitonova NI. The reaction of the skin and its appendages in rheumatoid arthritis patients using subcutaneous methotrexate: A description of three cases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):478-481 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-478-481>

В настоящее время метотрексат (МТ) во всем мире признан основным базисным противовоспалительным препаратом (БПВП), используемым в лечении ревматоидного артрита (РА). Подавляя дегидрофолат редуктазу, МТ уменьшает клеточную пролиферацию [1], с чем, очевидно, связаны такие неблагоприятные реакции (НР), как образование язв слизистых оболочек у 17% и кожных эрозий у 5% онкологических больных, получавших очень большие дозы препарата [2]. Поэтому возникновение кожных язв считается признаком токсичности МТ [3], однако подобные НР, согласно единичным наблюдениям, встречаются и при назначении низких доз МТ [4, 5]. При этом как клиническая картина реакций со стороны кожных покровов и придатков кожи [6], так и гистологические изменения не специфичны [7, 8]. По-видимому, этим в значительной мере можно объяснить столь редкие публикации по данной проблеме.

В недавно опубликованных работах показано, что подкожное применение МТ заметно увеличивает как его биодоступность [9], так и эффективность при РА по сравнению с пероральным [10], что, естественно, вызывает повышенный интерес к такой лекарственной форме у практических врачей,

занимающихся лечением РА. Следует отметить, что в инструкции по медицинскому применению препарата (регистрационный номер — ЛСР-006731/09 от 21.08.2009; международное непатентованное название — метотрексат; лекарственная форма — раствор для инъекций) указано: «Побочное действие со стороны кожных покровов и придатков кожи, часто (т. е. $\geq 1/100$, но $< 1/10$): экзантема, эритема, дерматит, кожный зуд; реже ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) — фотосенсибилизация, облысение, васкулит, инфекции, вызванные *Herpes zoster*, герпетические высыпания на коже, крапивница; редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) — повышенная пигментация; очень редко ($< 1/10000$) — изменения пигментации ногтей, острые паронихии, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)».

В отечественной медицинской литературе мы не встретили сообщений о связанных с этой лекарственной формой МТ НР со стороны кожных покровов и придатков кожи. Поэтому приводим собственные наблюдения развития НР со стороны кожных покровов и придатков кожи (после назначения МТ подкожно) у трех больных РА, включенных в исследование РЕМАРКА [11].

Больная 1, 73 лет, в октябре 2013 г. обратилась в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на ноющие боли в коленных, плечевых суставах в покое и при ходьбе, утреннюю скованность в течение 10–15 мин. Дебют заболевания с января 2013 г. — припухлость проксимальных межфаланговых суставов кистей, правого, а затем и левого коленного сустава. В мае 2013 г. — санаторно-курортное лечение в Крыму, после которого отмечала улучшение общего состояния. В сентябре 2013 г. отметила ухудшение общего состояния и усиление болей в суставах. Была госпитализирована, и на основании характерной клинической картины и данных лабораторного и инструментального обследования был установлен диагноз: РА, серопозитивный, ранняя стадия, активность III (DAS28=6,19), неэрозивный (II рентгенологическая стадия), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)+, II функциональный класс (ФК). Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II стадии, 2-й степени риска. Нарушение ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия. Дислипидемия. Мочекаменная болезнь, вне обострения.

В качестве БПВП назначен МТ в форме раствора для подкожного применения. На фоне терапии отмечалось снижение клинико-лабораторной активности заболевания (DAS28=4,63). Однако в ноябре 2013 г. пациентка стала отмечать появление эритематозных зудящих пятен в местах инъекций МТ в области бедер (рис. 1).

Больная 2, 47 лет, обратилась в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой в апреле 2012 г. с жалобами на скованность в течение всего дня в суставах верхних и нижних конечностей, боли в суставах кистей и стоп, слабость мышц кистей и изменение формы кистей. Впервые боли в суставах кистей и скованность отметила в октябре 2010 г. В июле 2011 г. по месту жительства диагностирован РА. Назначался МТ 10 мг в неделю перорально, метипред максимально до 6,5 мг в сутки — эффект от лечения недостаточный, сохраняются боли в суставах, слабость, утомляемость. Подтвержден диагноз: РА, серопозитивный, развернутая стадия, активность III (DAS28=6,61), эрозивный (III рентгенологическая стадия), АЦЦП+, II ФК. Назначен МТ с 07.05.2012 г. (15 мг/нед, а затем 20 мг/нед), с 29.06.2012 г. — 25 мг/нед, с обязательным приемом фолиевой кислоты по 5 мг через сутки после подкожного введения МТ. Отмечалось улучшение как клинических, так и лабораторных показателей, что позволило снизить дозу метипреда до 4 мг/сут, реже нуждалась в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. С сентября 2012 г. в местах инъекций МТ на коже живота, бедер появились коричневые корочки на фоне синюшного оттенка кожных покровов (рис. 2).

Больная 3, 61 года, госпитализирована в клинику ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2013 г. Жалобы при поступлении на боль в коленных суставах при нагрузке (ходьба по лестнице), ноющие боли в мелких суставах кистей, утреннюю скованность около 40 мин. В марте 2012 г. появились боль в проксимальных межфаланговых суставах кистей и утренняя скованность до 40 мин. Принимала нимесулид, целекоксиб с недостаточным эффектом. В результате клинико-лабораторного инструментального обследования в клинике установлен диагноз: РА, серопозитивный, ранняя стадия, активность высокая (DAS28=5,11), неэрозивный (II рентгенологическая стадия), АЦЦП-, II ФК. В качестве БПВП был назначен МТ подкожно 10 мг/нед. Через 3 дня после первого подкожного введения препарата больная заметила небольшие язвочки в области проксимального межфалангового сустава II пальца правой кисти (рис. 3).



Рис. 1. Больная 1 — изменения кожи бедер в местах подкожных инъекций МТ



Рис. 2. Больная 2. Изменения на коже бедер (а) и живота (б) в местах подкожных инъекций МТ



Рис. 3. Больная 3. Изменения кожи в области проксимального межфалангового сустава II пальца правой кисти

Клиническая характеристика трех больных РА и симптомы НР со стороны кожных покровов и придатков кожи на фоне подкожного применения МТ

Характеристика	Больная 1	Больная 2	Больная 3
Возраст, годы	73	47	61
Пол	Женский	Женский	Женский
Применение МТ:			
длительность, нед	5	16	1
кумулятивная доза, мг	95	300	10
разовая доза	20 мг/нед	25 мг/нед	10 мг/нед
Клинические проявления НР:			
слизистые оболочки	Нет	Нет	Нет
кожа	Эритематозные зудящие пятна в местах инъекций МТ в области бедер (см. рис. 1)	В местах инъекций МТ на фоне синюшного оттенка кожных покровов в области живота и бедер появились корочки коричневого цвета (см. рис. 2)	Через 3 дня после подкожного введения МТ возникли небольшие язвочки на коже в области проксимальных межфаланговых суставов II пальцев правой и левой кисти и тыла стопы слева (см. рис. 3)
Анализ крови:			
изменения общего анализа крови	Анемия (Hb – 114 г/л)	Анемия (Hb – 102 г/л)	Нет
креатинин крови	В пределах нормы	В пределах нормы	В пределах нормы
аланинаминотрансфераза	То же	То же	То же
аспартатаминотрансфераза	« «	« «	« «
Исходы:			
отмена МТ	Да	Да	Да
исчезновение НР со стороны кожных покровов и придатков кожи	Да	Да	Да

Примечание. Hb – гемоглобин.

В таблице суммарно представлены клиническая характеристика больных и симптомы НР со стороны кожных покровов и придатков кожи на фоне подкожного применения МТ.

С целью верификации диагноза у всех трех больных взята биопсия измененных участков кожи с последующим морфологическим исследованием. Данные морфологического исследования биоптата первой больной (вакуолизация клеток базального слоя эпидермиса, отек сосочкового слоя дермы, в дерме определяются диффузные и очаговые, периваскулярные инфильтраты, стенки сосудов микроциркуляторного русла с признаками плазматического пропитывания) свидетельствовали о наличии выраженного дерматита (рис. 4).

Данные морфологического исследования биопсийного материала второй больной: эпидермис с признаками умеренного гиперкератоза. В сосочковом слое и верхней трети дермы имеет место выраженная диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью единичных эо-

зинофилов. Отмечается резко выраженный ангиоматоз, местами видны фокусы грануляционной ткани с вертикальными тонкостенными сосудистыми образованиями. Единичные лимфатические сосуды резко расширены (рис. 5). Заключение: морфологические признаки системного васкулита отсутствуют. Описанные изменения, вероятно, могут расцениваться как проявление аллергической реакции на повреждение.

Данные морфологического исследования биопсийного материала третьей больной: выраженный гиперкератоз, местами с паракератозом. В верхней трети дермы имеется массивный очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат с большим количеством макрофагов и вертикальными сосудами. Имеются единичные двуядерные клетки. Эндотелий активен, взбухает в просвет сосудов. Имеются очаги некроза базальных отделов эпидермиса, видны фигуры митоза. Инфильтрат тропен к эпидермису, клетки инфильтрируют его до зернистого слоя. Заключение: выраженный активный дерматит (рис. 6).

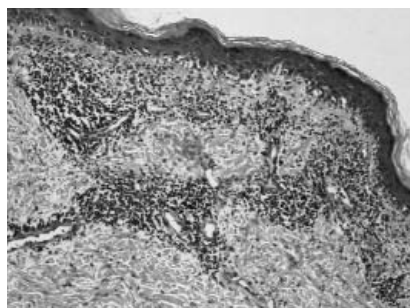


Рис. 4. Кожа больной 1. Выраженные очаговые лимфоцитарные инфильтраты периваскулярных пространств и верхней трети дермы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

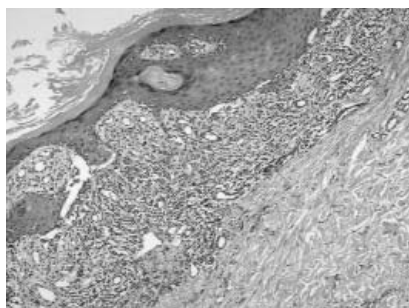


Рис. 5. Кожа больной 2. Гиперкератоз. Диффузный лимфогистиоцитарный инфильтрат с фокусами грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

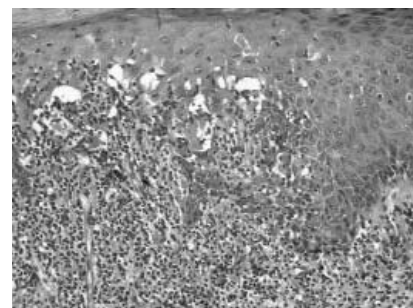


Рис. 6. Кожа больной 3. Выраженный лимфоцитарный инфильтрат в эпидермисе. Фокусы некроза розового цвета. Вакуолизация эпидермиса. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Обсуждение

Описанные нами НР со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных РА в период подкожного применения МТ мало зависели от длительности лечения, разовой и кумулятивной дозы препарата и не сопровождались какими-либо изменениями общепринятых показателей, рекомендованных для мониторинга лечения, что делает практически невозможным прогнозирование их возникновения. При гистологическом исследовании биоптатов измененной кожи у всех наших больных отмечались воспалительные изменения в дерме различной степени выраженности. Инфильтрат был тропен к эпителиальным клеткам эпидермиса с проникновением лимфоцитов в базальный слой эпидермиса. Следовательно, лихеноидная лекарственная реакция обусловлена именно повреждением дермы с вторичным вовлечением эпидермиса в патологический процесс. Недавно опубликована работа, авторы которой описали больных (псориазом и РА) с язвами слизистой оболочки полости рта и эрозиями на коже, вызванными приемом МТ, и предположили, что низкие дозы МТ токсичны для кератиноцитов и приводят к дистрофии эпителиальных клеток [12]. Однако эти изменения, вероятно, обусловлены не только низкими дозами МТ (10–20 мг в неделю), как полагают исследователи, но и основным заболеванием, и прежде всего — изменениями в коже при псориазе.

ЛИТЕРАТУРА

- Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol*. 2009;146(5):489–503. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x
- Frei E, Blum RH, Pitman SW, et al. High-dose methotrexate with leucovorin rescue. Rationale and spectrum of antitumor activity. *Am J Med*. 1980;68(3):370–6. doi: 10.1016/0002-9343(80)90105-9
- Del Pozo J, Martinez W, Garcia-Silva J, et al. Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. *Eur J Dermatol*. 2001;11(5):450–2.
- Pearce HP, Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: an early sign of methotrexate toxicity. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(5 Pt 2):835–8. doi: 10.1016/S0190-9622(96)90097-3
- Yelamos O, Catala A, Vilarrasa E, et al. Acute severe methotrexate toxicity in patients with psoriasis: a case series and discussion. *Dermatology*. 2014;229(4):306–9. doi: 10.1159/000366501
- Jindal N, Arora K, Jindal P, et al. Inflamed psoriatic plaques: drug toxicity or disease exacerbation? *Ind J Pharmacol*. 2013;45(4):410–1. doi: 10.4103/0253-7613.115001
- Sanz-Sanchez T, Romero-Mate A, Tardxo JC, et al. Acantholytic dermatosis in psoriatic patient with methotrexate toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(10):1236–7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02551.x
- Gaigl Z, Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis-like skin toxicity. *Eur J Dermatol*. 2007;17(2):168–9.
- 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.
- 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
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
- Delyon J, Ortonne N, Benayoun E, et al. Low-dose methotrexate-induced skin toxicity: Keratinocyte dystrophy as a histologic marker. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):484–90. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.015
- Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*. 2001;98:231–4. doi: 10.1182/blood.V98.1.231
- Toffoli G, Veronesi A, Boiocchi M, et al. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). *Ann Oncol*. 2000;11:373–4. doi: 10.1023/A:1008337900349
- Choe JY, Lee H, Jung HY, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, C677T and A1298C are associated with methotrexate-related toxicities in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32:1837–42. doi: 10.1007/s00296-011-1989-5

Можно предполагать, что у наших больных НР обусловлены фармакогенетическими механизмами, ответственными за токсичность МТ (полиморфизмом C677T, полиморфизмом метилентетрагидрофолат редуктазы), что требует специальных исследований [13–15]. Большое значение может иметь выявление больных, «чувствительных» к развитию НР. Однако в доступной литературе отсутствует информация, позволяющая их идентифицировать.

Таким образом, как клиническая картина реакций со стороны кожных покровов и придатков кожи, так и гистологические изменения, вызванные подкожным применением МТ, у наших больных не специфичны, хотя и могут расцениваться как проявление токсичности препарата.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Эволюция дискуссионных представлений о лекарственной болезни

Муравьев Ю.В.¹, Муравьева Л.А.²

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

²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²141400 Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Outpatient Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
myrawywu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 14.03.16

В историческом аспекте рассматривается целесообразность применения в настоящее время термина (понятия) «лекарственная болезнь».

Ключевые слова: лекарственная болезнь; неблагоприятная реакция; ошибки применения лекарственных препаратов.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Эволюция дискуссионных представлений о лекарственной болезни. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):482-484.

THE EVOLUTION OF DISCUSSION IDEAS ON DRUG-INDUCED DISEASE

Muravyev Yu.V.¹, Muravyeva L.A.²

The paper historically considers whether it is appropriate to use the term (concept) “drug-induced disease”.

Key words: drug-induced disease; adverse event; medication errors.

For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. The evolution of discussion ideas on drug-induced disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):482-484 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-482-484>

В начале прошлого века отечественный врач Е.А. Аркин заметил, что при втирании ртутной мази в кожу у больного наряду с сыпью появлялись признаки поражения всего организма (анорексия, астения, лихорадка), и сделал заключение: «...то, что описывается под названием лекарственных сыпей, представляет собой сложный, иногда опасный для жизни болезненный процесс — лекарственную болезнь» [1]. При этом подчеркивалось, что сложные болезненные явления, подобные производимым в нашем теле живыми организмами, могут быть вызваны и веществами неодушевленной природы.

Прошло целых полвека, и концепция «лекарственной болезни» была представлена на заседании Московского терапевтического общества, вызвав бурную дискуссию [2].

В 50-е годы XX в. термин «лекарственная болезнь» стали применять в медицинской литературе для обозначения:

- практически всех возможных видов нежелательных реакций, которые могут наблюдаться при применении лекарственных препаратов;
- проявлений лекарственной аллергии;
- побочных эффектов, не связанных с повышенной чувствительностью организма к лекарственным препаратам, т. е. с аллергией;
- проявлений нетерпимости некоторыми людьми побочного действия лекарственных препаратов;
- болезненных явлений, возникающих после более или менее длительного применения какого-либо лекарственного препарата [3].

Два десятилетия спустя в доступной широкому кругу медицинской обществен-

ности «Малой медицинской энциклопедии» можно было прочесть: «Лекарственная болезнь [morbus medicamentosus]; син. лекарственная аллергия — проявления сенсibilизации к тем или другим лекарствам у отдельных лиц с повышенной иммунологической реактивностью» [4]. В дальнейшем последовало сообщение академика РАМН Е.М. Тареева на пленуме Всероссийского научного общества терапевтов с четко сформулированным определением побочного действия лекарств (по современным понятиям — неблагоприятной реакции): «...это комплекс лекарственных синдромов или сложное ятрогенное заболевание, полный объем которого в современном виде трудно охватить, но изучать его нужно по тем же разделам, что и любое распространенное заболевание, включая этиологию, эпидемиологию, патогенез, патологическую анатомию, клинику, течение, сочетание с другими заболеваниями, исходы, диагноз и дифференциальный диагноз, лечение, профилактику, социально-гигиенические аспекты» [5].

Значение учения о лекарственной болезни не вызывает сомнений, поскольку патологии, вызываемой лекарственными препаратами, уделяется серьезное внимание. Последующая эволюция определения лекарственной болезни привела в конечном итоге к выработке позиции, согласно которой термин «лекарственная болезнь» стали использовать в медицинской литературе либо как синоним термина «побочные действия лекарственных средств», либо для обозначения отдельных проявлений этого действия. В конечном счете было сделано заключение, что его нерационально применять из сообщений медицинской деонтологии, так как он заранее предполагает, что назначение по-

казанных лекарственных препаратов для лечения болезни может вызвать развитие особой, связанной с ними болезни [3], хотя на самом деле медицинская деонтология — это раздел этики, изучающий проблему взаимоотношения медицинских работников с больными и коллегами и не имеющий никакого отношения к лекарственным препаратам. Термин «лекарственная болезнь» исчез из публикаций на медицинские темы — предполагалось, что навсегда. Однако к этому времени уже имелось решение коллегии Министерства здравоохранения СССР, и с 1 января 1970 г. в СССР была введена в действие Международная классификация болезней, травм и причин смерти 8-го пересмотра [6], которая уже имела специальные подразделы для кодирования неблагоприятных реакций на лекарственные препараты как заболеваний. Таким образом, международным сообществом признано и документально утверждено, что лекарственные препараты могут быть причиной болезней:

- «Неблагоприятные реакции на медикаментозные средства (N960—N979)».

На смену ей пришла статистическая классификация 9-го пересмотра [7]:

- «Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества как причина неблагоприятных реакций при терапевтическом применении (E930—E949). Включены: соответствующие назначению лекарственные средства, правильно введенные в терапевтических или профилактических дозах, как причина любой неблагоприятной реакции».

В настоящее время в России применяется Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), клинко-диагностические термины которой адаптированы к особенностям отечественной медицинской практики, содержащая раздел: «Осложнения терапевтических и хирургических вмешательств (Y44—Y84)», причем в этот раздел включены «любые неблагоприятные реакции, связанные с соответствующими назначениями, правильно введенными в терапевтических или профилактических дозах лекарственными средствами». В специальном подразделе «Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при терапевтическом применении» перечислены наименования свыше 170 групп препаратов [8].

Е.М. Тареев впервые указал на возможную этиологическую роль лекарственных препаратов в развитии коллагенозов (системных заболеваний соединительной ткани) более полувека назад — на I Всероссийском съезде терапевтов в 1960 г. [2]. В настоящее время «лекарственная системная красная волчанка» [«при необходимости для идентификации лекарственного средства используют дополнительный код внешних причин (класс XX)»] и «системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями» включены в МКБ-10 (соответственно M32.0 и M34.2) [8].

Перечисленные подразделы МКБ-10 у нас почему-то не используются, поэтому статистического учета заболеваний, вызванных лекарственными препаратами, не ведется.

Согласно МКБ-10, для неблагоприятных реакций, связанных с ошибками применения лекарственных препаратов, предусмотрен специальный раздел — «Отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (T36—T50)», включающий все случаи передозировки, неправильной выдачи или приема по ошибке лекарственных препаратов. Информацией о такой статистике в России мы также пока не располагаем. Кроме того, не следует забывать, что фармацевтические компании в стремлении привлечь больше внимания к своему препарату и увеличить продажи иногда умышленно скрывают от публикации результаты исследований. Не удивительно поэтому, что те исследования, которые финансируются фармацевтическими компаниями, представляют их лекарства в лучшем свете, чем те исследования, которые проводят независимые специалисты, а в России, в отличие от других развитых стран, действует уникальное законодательство, разрешающее проводить испытания лекарств только самим производителям. Таким образом, все исследования, проведенные в России, финансировались производителями, а потому отражают преимущественно их интересы, а не научную правду [9].

Официальная статистика болезней, как показали исследования, проведенные в разных городах России, весьма далека от совершенства [10—13]. Мониторинг осложнений лекарственной терапии также пока не на должном уровне, поэтому такие сведения невозможно получить официально [14]. Что касается неблагоприятных реакций лекарственных препаратов в развитых странах, то проведенные исследования показывают их большую распространенность. Так, в США ежегодно 2,2 млн госпитализированных больных имеют серьезные неблагоприятные реакции на лекарственные препараты; у 106 тыс. они заканчиваются фатально [15]. Неблагоприятные реакции на лекарственные препараты занимают 4—6-е место среди основных причин смерти в США. В некоторых странах более 10% госпитализаций связаны с неблагоприятными реакциями на лекарственные препараты, а затраты составляют до 20% бюджета здравоохранения [16]. Только в США в 2000 г. стоимость связанных с лекарствами заболеваемости и смертности составила более 177 млрд долларов, удвоившись по сравнению с 1995 г. [17].

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что давно назрела необходимость относиться к неблагоприятным лекарственным реакциям как к лекарственным болезням и изучать их по тем же разделам, что и любое распространенное заболевание.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аркин ЕА. К учению о лекарственных сыпях. Врач. 1901;28:884-7 [Arkin EA. On the doctrine of drug eruptions. *Vrach*. 1901;28:884-7 (In Russ.)].
2. Гусева НГ, Насонова ВА, Иванова ММ. Академик Евгений Михайлович Тареев и значение его идей в современной ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2008;46(6):86-91 [Guseva NG, Nasonova YA, Ivanova MM. Academician Eugeny Mihailovich Tareev and significance of his ideas in modern rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(6):86-91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-496
3. Лекарственная болезнь. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. Москва; 1980. Т. 20. С. 505 [Drug disease. In: *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya* [Great Medical Encyclopedia]. 3rd ed. Moscow; 1980. Vol. 20. P. 505].
4. Тареев ЕМ. Лекарственная болезнь. В кн.: Малая медицинская энциклопедия. Москва: Советская энциклопедия; 1967. Т. 5. С. 190-4 [Tareev EM. Drug disease. In: *Malaya meditsinskaya entsiklopediya* [Small Medical Encyclopedia]. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1967. Vol. 5. P. 190-4].
5. Тареев ЕМ. Проблема побочного действия лекарств. Клиническая медицина. 1968;(9):3-11 [Tareev EM. The problem of side effects of drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 1968;(9):3-11 (In Russ.)].
6. Статистическая классификация болезней, травм и причины смерти. Основана на Международной классификации болезней восьмого пересмотра 1965 г. Москва: Медицина; 1969 [Statisticheskaya klassifikatsiya boleznei, travm i prichiny smerti. Osnovana na Mezhdunarodnoi klassifikatsii boleznei vos'mogo peresmotra 1965 g. [The statistical classification of diseases, injuries and causes of death. It based on the International Classification of Diseases of the eighth revision of the 1965]. Moscow: Medicine; 1969].
7. Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Классификация основана на рекомендациях Конференции по Девятому пересмотру (1975 г.) и принята Двадцать девятой Всемирной ассамблеей здравоохранения. Т. 1. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 1980 [Rukovodstvo po mezhdunarodnoi statisticheskoi klassifikatsii boleznei, travm i prichin smerti. Klassifikatsiya osnovana na rekomendatsiyakh Konferentsii po Devyatomu peresmotru (1975 g.) i prinyata Dvadsat' devyatoi Vsemirnoi assambleei zdavookhraneniya [Guidelines on International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death. The classification is based on the recommendations of the Conference for the Ninth Revision (1975) and adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly]. Vol. 1. Geneva: World Health Organization; 1980].
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. Т. 1 (ч. 1). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 1995 [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em, 10-i peresmotr [The International Statistical Classification of Diseases and Related Health, 10th revision]. Vol. 1 (Pt 1). Geneva: World Health Organization; 1995].
9. Власов В. Арбидол сопротивляется, но проигрывает. Новая газета. 2009;7 октября (№111) [Vlasov V. Arbidol resists, but loses. *Novaya gazeta*. 2009 Oct 7 (№111)].
10. Гаппаров ММГ, Погожева АВ, Синицын МВ. Рекомендации по организации питания больных туберкулезом. Информационное письмо. Москва; 2007. 8 с. [Gapparov MMG, Pogozheva AV, Sinitsyn MV. *Rekomendatsii po organizatsii pitaniya bol'nykh tuberkulezom*. *Informatsionnoe pis'mo* [Recommendations on the organization of the power of tuberculosis patients. Information mail]. Moscow; 2007. 8 p.].
11. Бойцов СА, Руда МЯ, Никулина НН и др. Национальный регистр острого коронарного синдрома: положение дел и перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;(4):115-20 [Boytsov SA, Ruda MYa, Nikulina NN, et al. National Register of acute coronary syndrome: situation and prospects. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2007;(4):115-20 (In Russ.)].
12. Зайратьянц ОВ. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000 гг). Архив патологии. 2002;3 (Прил.):64 с. [Zayrat'yants OV. Analysis of mortality, mortality, quality of autopsies and clinical diagnostics in Moscow over the past decade (1991-2000). *Arkhir Patologii*. 2002;3 Suppl:64 p. (In Russ.)].
13. Чазов ЕИ, Бойцов СА. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. Кардиологический вестник. 2009;(1):5-10 [Chazov EI, Boitsov SA. Ways to reduce cardiovascular mortality in the country. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2009;(1):5-10 (In Russ.)].
14. Воробьев ПА. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств — что дальше? Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004;(11):3-11 [Vorob'ev PA. The list of vital and essential medicines — what's next? *Problemy Standartizatsii v Zdravookhraneni*. 2004;(11):3-11 (In Russ.)].
15. Lazarou J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5. doi: 10.1001/jama.279.15.1200
16. Drug safety — A Guide to detecting and reporting adverse drug reactions. WHO Dept.of Essential Drugs and Medicines Policy; 2001.
17. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assos*. 2001;4:192-9. doi: 10.1016/S1086-5802(16)31229-3

Совещание экспертов, посвященное обсуждению результатов локального открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности тофацитиниба у больных с активным ревматоидным артритом с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов и выработке рекомендаций по применению тофацитиниба в терапии ревматоидного артрита

Для ссылки: Совещание экспертов, посвященное обсуждению результатов локального открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности тофацитиниба у больных с активным ревматоидным артритом с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов и выработке рекомендаций по применению тофацитиниба в терапии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):485-486.

THE EXPERT MEETING DEDICATED TO THE DISCUSSION OF RESULTS OF A LOCAL OPEN-LABEL MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF TOFACITINIB IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH THE INEFFICIENCY OF DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS AND TO THE ELABORATION OF RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF TOFACITINIB IN THE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

For reference: The expert meeting dedicated to the discussion of results of a local open-label multicenter observational study of the efficiency and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis with the inefficiency of disease-modifying antirheumatic drugs and to the elaboration of recommendations for the use of tofacitinib in the therapy of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):485-486 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-485-486>

Ревматоидный артрит (РА) — тяжелое хроническое инвалидизирующее заболевание, которым страдает около 24 млн человек во всем мире, в том числе более 700 тыс. взрослых граждан Российской Федерации, в связи с чем повышение качества медицинской помощи этим больным представляет собой социально значимую задачу системы здравоохранения и общества в целом. Кроме существенного снижения качества жизни больных, финансовые расходы на лечение РА приводят к значительным экономическим потерям и являются тяжелым экономическим бременем для всей системы национального здравоохранения.

В марте 2013 г. в России зарегистрирован первый противоревматический препарат в нового класса тофацитиниб (Яквинус®; Пфайзер).

18 июня 2016 г. под председательством президента Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главного внештатного специалиста-ревматолога Минздрава России академика РАН Е.Л. Насонова прошло совещание, в котором приняли участие ведущие специалисты в области ревматологии из 12 субъектов Российской Федерации.

В рамках мероприятия были обсуждены результаты локального открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности тофацитиниба у больных с активным РА с неэффективностью предыдущей противоревматической терапии, а также опыт ведения пациентов в различных лечебных учреждениях.

Российские эксперты представили подробные доклады о международном и российском опыте эффективности и безопасности тофацитиниба (академик РАН, профессор Е.Л. Насонов, д.м.н. Д.Е. Каратеев, профессор Г.В. Лукина, к.м.н. Е.Л. Лучихина, академик РАН, профессор В.И. Мазуров), обсуждены обновления международных рекомендаций (д.м.н. Д.И. Абдулганиева), доложен региональный опыт наблюдения больных, получающих терапию тофацитинибом (профессор А.Р. Бабаева, к.м.н. О.Н. Иванова, профессор В.Н. Сороцкая, д.м.н. С.А. Лапшина, к.м.н. Т.С. Сальникова).

Эксперты констатировали, что тофацитиниб расширяет современные возможности терапии РА благодаря уникальному механизму действия, позволяющему воздействовать на несколько ключевых звеньев воспалительного процесса [1–10].

Выводы совета экспертов по применению препарата тофацитиниб при ревматоидном артрите

- На основании результатов локального открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности тофацитиниба у больных с активным РА с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) сделан вывод о высокой эффективности препарата согласно стратегии Treat to target (лечение до достижения цели) и приемлемом профиле его безопасности, как в комбинации с БПВП, так и в режиме монотерапии.

- По данным международных исследований и российских наблюдательных программ, терапия тофацитинибом характеризуется быстрым наступлением терапевтического эффекта, наличием «таргетного» воздействия на суставные и внесуставные проявления заболевания.
- По данным российских наблюдательных исследований, не зарегистрировано значимого увеличения риска развития инфекционных, онкологических и сердечно-сосудистых событий. Терапия тофацитинибом обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости.
- Дополнительным преимуществом для отдельных категорий пациентов является таблетированная форма препарата.

После подробного изучения и обсуждения представленных клинических данных эксперты приняли резолюцию в качестве рекомендаций по применению препарата тофацитиниб при РА.

Рекомендации совета экспертов по применению препарата тофацитиниб при ревматоидном артрите

- Необходима дальнейшая поддержка общероссийского регистра пациентов с РА (РОссийский РЕ-гистр боЛьных артритом — ОРЕЛ), с обязательным внесением в него пациентов, получающих терапию тофацитинибом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002026 [Certificate of registration of the drug for medical use LP-002026].
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Яквинус — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, утверждена МЗ РФ 16.03.2013 г., рег. уд. ЛП 002026 от 16.03.2013 г. с изменениями от 21.04.2014 г. [Instruction for use Yakvinus medication — tablets, film-coated, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation of 16.03.2013, reg. sp. LP 002026 from 16.03.2013, as amended on 04.21.2014].
3. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209–221. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
4. Каратеев ДЕ. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014;8(1):39–44 [Karateev DE. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):39–44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-39-44
5. Fleischman R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071
6. Burmister G, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451–60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X
7. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2377–86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
8. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct;32(10):1415–24. doi: 10.1007/s10067-013-2329-9. Epub 2013 Jul 23.
9. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):871–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203116. Epub 2013 Apr 18.
10. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase ii, phase iii, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(11):2924–37. doi: 10.1002/art.38779

Итоги III Евразийского конгресса ревматологов (26–27 мая 2016 г., Минск)

Для ссылки: Итоги III Евразийского конгресса ревматологов (26–27 мая 2016 г., Минск). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):487–491.

THE RESULTS OF THE THIRD EURASIAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY (MINSK, 26–27 MAY, 2016)

For reference: The results of the Third Eurasian Congress of Rheumatology (Minsk, 26–27 May, 2016). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):487–491 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-487-491>

26–27 мая 2016 г. в Минске состоялся III Евразийский конгресс ревматологов. В работе Конгресса приняли участие более 1000 делегатов из 13 стран — Белоруссии, России, Украины, Молдовы, Казахстана, Грузии, Кыргызстана, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана, Армении, Азербайджана, Италии.

Было организовано 23 секции, заслушано около 200 докладов, заседания проходили параллельно в 6 залах с 8.00 до 19.00.

В холле «Президент-Отеля» была организована выставка, в работе которой приняли участие белорусские компании и представительства зарубежных компаний. Делегаты Конгресса имели возможность ознакомиться с продукцией ведущих фармацевтических компаний Республики Беларусь.

Открыл работу Конгресса первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь Д.Л. Пиневич, который подчеркнул важность и значимость настоящего Конгресса для Республики Беларусь и стран СНГ. «Сегодня ревматология — это обширная область медицины, которая интегрирует знания многих разделов медицинской науки как терапевтической, так и хирургической направленности, включая иммунологию, кардиологию, онкологию, ортопедию и травматологию и др., а ревматологический пациент — это пациент с системным характером поражения, имеющий значительное число сопутствующих заболеваний и состояний». Дмитрий Леонидович указал на важность ранней диагностики ревматических заболеваний, активного интегрирования науки и практики с разработкой новых подходов к ранней диагностике заболеваний, внедрению персонализированного подхода к лечению, где центральное место занимает не болезнь, а пациент; пожелал успешной, плодотворной работы.

С приветственным словом выступили заслуженный деятель науки Российской Федерации — директор ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» академик РАН Е.Л. Насонов; первый проректор Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (УО «БГМУ») д.м.н., профессор С.В. Губкин; президент Лиги евразийских ревматологов (LEAR), д.м.н., профессор Г.А. Тогизбаев; главный ревматолог Минздрава Республики Беларусь, председатель Белорусского общества ревматологов Н.А. Мартусевич. Выступающие отметили огромный вклад в развитие ревматологии в странах постсоветского пространства академика РАМН В.А. Насоновой, подчеркнули значимость развития

ее идей и их воплощения в практическую ревматологию; важность для белорусской школы ее основателя — Г.П. Матвейкова.

На пленарном заседании с докладами выступили ведущие ревматологи и специалисты других областей медицины стран СНГ, Италии: академик РАН Е.Л. Насонов; академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации В.И. Мазуров, академик РАН В.И. Коненков — научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», М. Матуччи — директор департамента ревматологии Флорентийского университета, генеральный секретарь и член научного комитета EULAR, председатель WSF; Л.П. Титов — член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, заслуженный деятель науки Беларуси, заведующий лабораторией клинической и экспериментальной микробиологии Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, доктор медицинских наук, профессор; А.В. Белецкий — член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, директор Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии», главный внештатный травматолог Минздрава Республики Беларусь, председатель научного медицинского общества травматологов и ортопедов, доктор медицинских наук, профессор.

Были освещены основные достижения современной ревматологии, перспективы ее развития, подчеркнута важность ранней диагностики и терапии ревматических заболеваний (Е.Л. Насонов). Большой интерес делегатов вызвали доклады М. Матуччи — о современном состоянии проблемы системной склеродермии; В.И. Коненкова — о регенеративной медицине в коррекции нарушений ангиогенеза при ревматических заболеваниях; Л.П. Титова — о дендритных клетках в контексте иммунобиологии и персонализированной вакцилотерапии. Не меньший интерес вызвало сообщение А.В. Белецкого о достижениях белорусской ортопедии и травматологии в контексте современных хирургических технологий лечения ортопедической патологии тазобедренного сустава у детей и подростков.

Основные направления работы Конгресса включали обсуждение проблем коморбидности и мультиморбидности в ревматологии; новых подходов к диагностике и лечению ревматоидного артрита; эффективной терапии ревматических заболеваний; аксиального спондилоартрита; остеоартроза, микрокристаллических артритов; системной красной волчанки и системной склеродермии.

Огромный интерес вызвали вопросы, обсуждаемые на секциях ревмоортопедии, лабораторно-инструментальной диагностики ревматических заболеваний; боли; секции «В помощь практическому врачу», педиатрической секции.

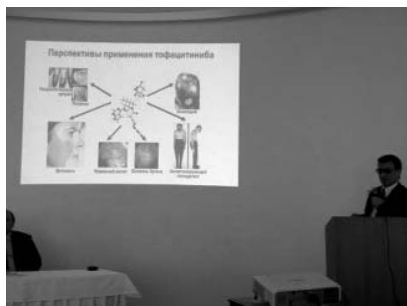
В работе секции «Педиатрическая ревматология» приняли участие более 70 специалистов из всех регионов Беларуси, из России, Украины, Грузии, Казахстана. В научной программе секции было сделано 19 сообщений, посвященных актуальным проблемам детской ревматологии. Обсуждены аспекты иммунологической диагностики основных ревматических заболеваний у детей, лучевые методы визуализации опорно-двигательного аппарата при ювенильных артритах, дифференциальная диагностика синовитов у детей. Важной темой для обсуждения на секции были многообразие клинических вариантов и иммунопатогенез ювенильного артрита, особенности генно-инженерной биологической терапии, обсуждены современные международные и российские рекомендации по ведению пациентов с ювенильным артритом. В последние годы вызывает большой интерес проблема аутовоспалительных заболеваний у детей, которая часто обсуждается на международных форумах, конференциях и широко освещается в литературе. Аутовоспалительные заболевания представляют сложную дифференциально-диагностическую задачу даже для опытного клинициста и нередко требуют для своего решения мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов разного профиля. Ведущие специалисты России поделились клиническим опытом и представили в своих докладах современные диагностические и лечебные технологии оказания медицинской помощи детям с аутовоспалительными заболеваниями и синдромами.

Обсуждаемые на педиатрической секции вопросы позволили выработать организационные и важные практические решения для педиатрического здравоохранения Беларуси, а также закрепить научно-практическое сотрудничество с ведущими специалистами зарубежных стран.

Инфекции по-прежнему играют важную роль в качестве этиологического фактора или триггера многих ревматических состояний. Серия сообщений, прозвучавших на секции «Инфекции и ревматические заболевания», продемонстрировала значимость и необходимость тесного взаимодействия между специалистами различного профиля (ревматологами, инфекционистами, специалистами по микробиологической диагностике) при ведении пациентов с распространенными состояниями в современной ревматологии. Несмотря на раннее начало секции (в 8.00 утра), зал практически

сразу заполнили заинтересованные слушатели. Начало секции ознаменовалось содержательным докладом главного ревматолога Республики Молдова, президента общества терапевтов и ревматологов Республики Молдова д.м.н., профессора Л.Г. Гроппы, посвященным проблеме паразитарных артритов. В своем выступлении профессор Л.Г. Гроппа осветила ключевые аспекты патогенеза, клинической картины и диагностики спорадически встречающихся в настоящее время поражений опорно-двигательного аппарата при гельминтозах и других паразитозах. Оживленный интерес вызвал доклад заведующей кафедрой кардиологии и внутренних болезней УО «БГМУ» д.м.н., профессора Н.П. Митьковской, посвященный проблеме ранней диагностики и современной терапии инфекционных эндокардитов. Инфекционный эндокардит является весьма распространенным в терапевтической практике состоянием, особенно среди лиц, употребляющих внутривенно психоактивные вещества, и пациентов пожилого возраста, лиц с тяжелой сопутствующей патологией. При этом по-прежнему существуют объективные проблемы ранней клинической диагностики, лабораторно-инструментальной верификации данного диагноза и адекватного ведения пациентов. Н.П. Митьковская подробно остановилась на современных европейских рекомендациях 2015 г. по диагностике и лечению инфекционного эндокардита, акцентируя внимание присутствующих на обновленных клинических диагностических критериях, современных возможностях инструментальной диагностики данного состояния, в том числе с применением позитронно-эмиссионной томографии, 3D-эхокардиографии (ЭхоКГ), проблемах с консервативным и хирургическим сопровождением данной группы пациентов в Республике Беларусь. Сообщение заведующей кафедрой инфекционных болезней УО «БГМУ», д.м.н., профессора И.А. Карпова было посвящено проблеме сепсиса и других распространенных состояний в дифференциальной диагностике лихорадок. Акцентируется внимание врачей на ранних клинических признаках сепсиса еще до возникновения серьезной жизнеугрожающей полиорганной дисфункции, когда диагноз становится очевидным для большинства специалистов, однако помочь пациенту уже затруднительно; на изменившихся дефинициях сепсиса и септического шока в результате третьего международного консенсуса по данной проблеме, опубликованного в 2016 г. Рассмотрены наиболее распространенные причины лихорадок неясного генеза в современной клинической практике. В докладе заведующего 2-й кафедрой внутренних болезней УО «БГМУ» д.м.н., профессора Н.Ф. Сороки освещен личный опыт автора и его коллег

в ведении пациентов с хламидийной инфекцией. Он поделился со слушателями серией клинических случаев, подробно остановился на значении, вопросах диагностики и принципах терапии данного состояния. Учитывая распространенность хронического вирусного гепатита С в Республике Беларусь, оживление слушателей вызвало сообщение доцента кафедры инфекционных болезней УО «БГМУ»,



к.м.н. С.П. Лукашик «Внепеченочные проявления HCV-инфекции». Согласно результатам приведенных в докладе исследований, внепеченочные поражения, в том числе неопластические процессы и ассоциированный с гепатитом С криоглобулинемический васкулит, встречаются практически у 2/3 пациентов с данной патологией. При этом важно понимать ассоциацию между данными состояниями, которые диагностируют и лечат ревматологи, онкологи и врачи других специальностей, с гепатитом С; своевременно обследовать лиц с ревматологической патологией на данный вирус и комплексно подходить к лечению таких пациентов, стремясь к эрадикации вируса гепатита С противовирусными средствами и воздействуя на связанные с ним внепеченочные проявления с помощью средств патогенетической терапии. В сообщении доцента кафедры инфекционных болезней УО «БГМУ», к.м.н. Н.В. Соловья внимание слушателей акцентировано на самой распространенной трансмиссивной инфекции в Республике Беларусь — болезни Лайма. Зачастую пациенты с поражением опорно-двигательного аппарата при данном заболевании обращаются не к инфекционисту, а к терапевту, ревматологу, поэтому каждому специалисту важно знать ключевые проявления этой инфекции, принципы ее своевременной диагностики и этиотропной терапии. Отдельный акцент в докладе был сделан на проблеме Лайм-артрита и антибиотик-рефрактерного Лайм-артрита, освещены современные тактические подходы к ведению пациентов с данными состояниями. Завершил секцию не менее интересный и крайне важный с практических позиций доклад доцента кафедры инфекционных болезней УО «БГМУ», к.м.н. Ю.Л. Горбича «Дремлющая опасность: спондилиты». На сегодняшний день спондилиты — это распространенная проблема в общеклинической практике, при этом большинство пациентов с данным диагнозом выявляются не сразу, зачастую пройдя длинный диагностический путь у специалистов разного профиля. Ю.Л. Горбич подчеркнул важность клинического подозрения о спондилите у пациента при наличии сочетания остро возникшей лихорадки, болей в спине, плохо купирующихся противовоспалительными средствами, и общелабораторных признаков воспаления. Подробно охарактеризована этиология спондилита на современном этапе, представлены рекомендации по диагностике и терапии данного состояния на основании международных практических рекомендаций, опубликованных в 2015 г. После окончания докладов состоялась оживленная дискуссия, в ходе которой каждый желающий смог задать вопросы из своей практики и получить на них исчерпывающие ответы.

На постерной сессии III Евразийского конгресса ревматологов было представлено 16 докладов (Российская Федерация — 9, Белоруссия — 3, Казахстан — 3, Молдова — 1); председатели: Т.Д. Тябут, Э.Н. Оттева, Ч. Баймухамедов.

Доклады охватывали большой диапазон актуальных проблем ревматологии. Освещены проблемы распространенности, коморбидности при подагре в республиках

Молдова и Казахстан, а также возможности применения сонографии для ранней диагностики изменений гиалинового хряща при подагре. Представленные в докладах данные свидетельствуют об увеличении заболеваемости подагрой во всех странах, необходимости ранней диагностики, активного вмешательства для коррекции факторов риска, формирования у пациентов приверженности лечению. Актуальны данные, представленные в докладе «Диагностическое значение сонографических изменений гиалинового хряща в ранней стадии подагрического артрита» (А.В. Петров, О.П. Прокопенко, А.А. Петров, В.А. Фурсова — I Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» и ГБУ здравоохранения Республики Крым «Клиническая больница им. Н.А. Семашко», Россия). Широкое внедрение в клиническую практику ультразвукографических методов исследования позволит проводить раннюю диагностику и дифференциальную диагностику подагрического артрита.

Серия докладов была посвящена проблемам ревматоидного артрита, в том числе раннего ревматоидного артрита, патогенетическим особенностям заболевания и наличию взаимосвязей иммунного статуса с активностью заболевания. Взаимосвязь уровня и фенотипа Foxp3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем острофазовых показателей у пациентов с ранним ревматоидным артритом была представлена в докладе сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия (А.С. Авдеева, Ю.П. Рубцов, Т.В. Попкова, Д.Т. Дыйканов, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов).

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) относится к наиболее значимым проблемам ревматологии. Накопление опыта применения ГИБП позволяет индивидуализировать лечение и широко применить принципы таргетной терапии в клинической практике. Представлены доклады «Сравнительная эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α у больных ревматоидным артритом» (Р.Л. Иванова, М.В. Горемыкина из Государственного медицинского университета г. Семей, Республика Казахстан); «Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении ревматических заболеваний» (Б.Г. Исаева, Д.С. Дильманова, М.М. Сапарбаева, М.П. Бижанова, М.М. Кулшыманова, Г.Х. Габдулина, В.Б. Хабижанова, А.Б. Ахметтаева, К.Ж. Нурғалиев, С.М. Исаева, Н.Б. Турдалиев, Г.С. Есиркепова, А.С. Аманжолова, М.Б. Калыкова, К.С. Омарова,



А. Бейсебаева, К. Сегизбаева из клиники внутренних болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова и городского ревматологического центра г. Алматы, Казахстан); «Кардиоваскулярный риск и динамика липидного профиля у пациентов с ревматоидным артритом, получающих терапию тоцилизумабом» (Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, И.Г. Кириллова, Е.И. Маркелова — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва, Россия).

Результаты, представленные в докладе «Динамика смертности от болезней костно-мышечной системы в Тульской области в 2000–2014 гг.» (В.Н. Сороцкая, А.О. Плахова, Д.Ш. Вайсман, Р.М. Балабанова из Тульского государственного университета, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), в очередной раз акцентируют внимание на социальной значимости ревматологической патологии, необходимости постоянного контроля и развития помощи пациентам, объединения усилий специалистов-ревматологов с представителями других медицинских специальностей.

Важное значение проблемы диффузных болезней соединительной ткани представлено в докладах «Клиническое значение BAFF и APRIL у больных системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию» (Т.А. Панафидина, М.А. Сохова, Т.В. Попкова, М.В. Черкасова, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва, Россия) и «Интерстициальные заболевания легких у пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями» (Т.Г. Раевнева, Н.И. Артишевская, Д.А. Васильевский, С.Е. Савицкая, А.М. Крючкова — УО «БГМУ», УЗ «2-я городская клиническая больница», УЗ «3-я городская клиническая больница», г. Минск, Беларусь).

Не осталась без внимания авторов докладов и проблема качества жизни пациентов с ревматологической патологией — ревматоидным артритом, остеоартритом, возможности применения различных оценочных шкал и тестов у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом — «Оценка выраженности мультиморбидного окружения у пациентов с ревматоидным артритом на основании шкал» (А.Ю. Захарова, А.В. Гордеев, Е.А. Галушко, Ю.А. Ускова, Е.Л. Насонов — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ ЦКБ УДП России, г. Москва, Россия), «Качество жизни и состояние адаптации организма как объективные оценочные показатели эффективности амбулаторного лечения остеоартрита» (Е.В. Яковлева, И.Л. Месникова, Р.В. Хурса — УО «БГМУ», г. Минск, Беларусь).

Доклад «Полиморфизм G/T гена *STAT4* у белорусских пациентов с ювенильным идиопатическим артритом» (А.А. Яцкив, Р.И. Гончарова — ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь) расширил наши представления о генетических фенотипах ревматических заболеваний и необходимости дальнейших исследований в области медицинской генетики ревматологической патологии.

Представлены новые данные об эффективности применения доксициклина в комплексной терапии реактив-

ного артрита (М.О. Журавлева — ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург, Россия).

На секции «От пациентских организаций к пациентам» выступила Н.А. Булгакова — президент Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация “Надежда”», которая определила основные направления дальнейшей работы. После обсуждения было принято решение о создании ассоциации пациентских организаций в рамках LEAR, куда вошли пациентские организации Беларуси, России и Казахстана. Юридические аспекты функционирования ассоциации будут обсуждены лидерами обществ в ближайшее время.

В рамках проведения Конгресса был организован и проведен экспертный совет по остеоартриту, где ведущими экспертами (д.м.н., профессор Л.И. Алексеева; д.м.н., профессор А.М. Лиля; д.м.н., профессор А.В. Наумов) были представлены новые данные о патогенезе заболевания, освещены проблемы диагностики в реальной клинической практике врачами первичного звена, представлены результаты собственных исследований. Главные ревматологи стран постсоветского пространства выступили с сообщениями о состоянии проблемы остеоартрита в их странах. На общее обсуждение были вынесены вопросы терминологии заболевания, формулировки диагноза, дана характеристика фенотипов заболевания. Предложен термин «остеоартрит» как наиболее корректный, учитывая значимую роль воспаления в механизмах развития и прогрессирования заболевания. Окончательное решение экспертного совета по проблеме остеоартрита будет принято после дополнительного обсуждения поставленных вопросов в странах постсоветского пространства.

На III Евразийском конгрессе ревматологов состоялся конкурс молодых ученых. По положению конкурса необходимо было представить свои научные данные в форме устной презентации. Предварительно было подано 17 заявок из России и Беларуси.

Тематика сообщений касалась исследований в области клинической ревматологии и других специальностей, таких как иммунология, лабораторная диагностика, инфекционная патология, генетика.

Многие доклады, представленные на сессии, были яркими и запоминающимися. И, конечно же, члены комиссии учитывали оригинальность ответов на вопросы, их аргументированность и логичность.

Решением конкурсной комиссии после завершения выступлений молодых ученых были объявлены победители конкурса.

Лауреатом конкурса стала М.С. Наумцева — младший научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой — за актуальность и новизну приведенных данных, а также перспективность применения в практике ревматолога. Тема ее доклада: «Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 2-летнего срока наблюдения» — вызвала большой интерес как у конкурсантов, так и у членов комиссии.

Сложнее было выбрать номинанта диплома I степени, так как на это место могли претендовать сразу несколь-

ко участников с интересными сообщениями. Диплом I степени по решению комиссии был присужден Н.В. Климович — ассистенту кафедры инфекционных болезней и детских инфекций ГУО «БелМАПО» — за доклад «Значение парвовирусной В19 инфекции в развитии реактивного артрита и его роли при дифференциальной диагностике патогенеза артралгий, ревматоидного артрита и реактивных артритов».

Диплом II степени единогласно присужден Е.В. Сокол — аспирантке ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой — за доклад «Подходы к терапии IgG4-связанного заболевания», за актуальное, новое и современное исследование в ревматологии.

Диплом III степени получила Е.А. Стребкова — младший научный сотрудник лаборатории остеоартроза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой — за доклад «Клиническая эффективность медикаментозной терапии ожирения у больных с остеоартрозом коленных суставов» и обосно-

вание комплексного подхода к лечению остеоартрита у пациентов с избыточной массой тела.

На заседании «Ревматологическая служба стран LEAR: настоящее и будущее» главные ревматологи стран постсоветского пространства подвели итоги и наметили перспективы развития ревматологической службы в каждой стране. В рамках заседания состоялся экспертный совет LEAR, где президентом LEAR был избран академик РАН Е.Л. Насонов и было определено место и время проведения IV Евразийского конгресса ревматологов — Москва, 2018 г.

Итоги работы были подведены на закрытии III Евразийского конгресса ревматологов. Были вручены дипломы победителям постерной сессии, подчеркнута значимость проведения Конгрессов LEAR для консолидации усилий ревматологов всех стран, обмена опытом и знаниями, расширения научных контактов, поддержки молодых ученых.

Всероссийская конференция «Спондилоартриты в XXI веке», посвященная 75-летию со дня рождения И.Г. Салихова (21–23 апреля 2016 г., Казань)

Для ссылки: Всероссийская конференция «Спондилоартриты в XXI веке», посвященная 75-летию со дня рождения И.Г. Салихова (21–23 апреля 2016 г., Казань). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):492–494.

ALL-RUSSIAN CONFERENCE ON SPONDYLOARTHRITIS IN THE 21ST CENTURY, DEDICATED TO THE OCCASION
OF THE 75th BIRTHDAY OF I.G. SALIKHOV (KAZAN, 21–23 APRIL, 2016)

For reference: All-Russian Conference on Spondyloarthritis in the 21st Century, dedicated to the occasion of the 75th birthday of I.G. Salikhov (Kazan, 21–23 April, 2016). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):492–494 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-492-494>

В период с 21 по 23 апреля 2016 г. Казань стала местом проведения Всероссийской конференции «Спондилоартриты в XXI веке», посвященной 75-летию со дня рождения И.Г. Салихова. Не случайно местом проведения I Всероссийской монотематической конференции, посвященной изучению спондилоартритов (СПА), стала Республика Татарстан. Ведь именно здесь родился, жил и трудился великий русский ученый В.М. Бехтерев. Работая профессором медицинского факультета Казанского императорского университета, он в 1892 г. впервые описал заболевание «анкилозирующий спондилит» (АС), известное сегодня во всем мире как «болезнь Бехтерева».

Научно-практическая программа конференции, рассчитанная на три дня, была посвящена многообразию патогенеза, клинических проявлений, мультиморбидности, современных аспектов лечения СПА.

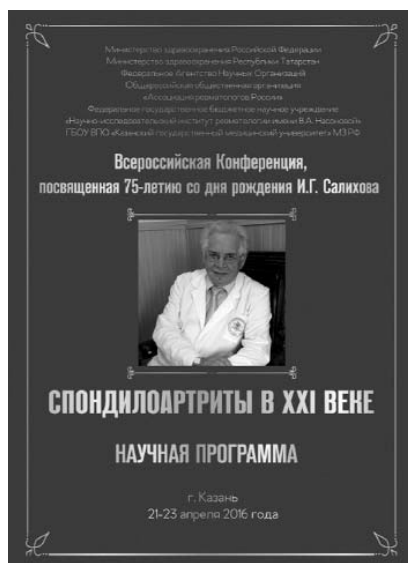
Первый день запомнился участникам конференции сообщениями об истории изучения АС в России, подготовленными профессором Ш.Ф. Эрдесом и его коллегами, и о вкладе казанских ученых в изучение СПА, доложенным заведующей кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (далее — Казанский ГМУ) Д.И. Абдулганиевой.

Ключевым событием первого дня стало пленарное заседание «Меняем взгляд на реальность спондилоартритов» с участием ведущих специалистов России: академика РАН Е.Л. Насонова, профессоров Ш.Ф. Эрдеса, А.П. Реброва, А.В. Гордеева, д.м.н. Д.Е. Каратеева и Т.В. Коротаевой. На примере многофакторного патогенеза и клинического многообразия СПА ведущие ученые пытались не только решить множество практически важных для ревматологии задач, но и понять некоторые фундаментальные процессы, лежащие в основе аутоиммунных заболеваний, а также наметить новые подходы к их успешной терапии и эффектив-

ной профилактике. В начале XXI в. было установлено, что именно поляризация иммунного ответа в направлении образования субпопуляции Th17-клеток, синтезирующих широкий спектр цитокинов, в первую очередь интерлейкина 17А (ИЛ17А), ИЛ17Е, ИЛ21 и ИЛ22, играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний человека, включая АС, псориатический артрит (ПсА) и псориаз. Результаты исследований последних лет независимо друг от друга сходятся на ключевой роли оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии хронического воспаления, а ИЛ17А по праву считается ключевым провоспалительным цитокином. Впервые терапевтическая эффективность ингибирования ИЛ17 была продемонстрирована у пациентов с АС и ПсА, получавших лечение препаратом секукинумаб (ООО «Новартис Фарма»), относящимся к новому классу генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно ингибирующих ИЛ17. Сегодня уже очевидно, что некоторые стереотипные изменения функционирования иммунной системы могут реализовываться в виде разнообразных клинических проявлений, формирующих типичные нозологические ассоциации у конкретного больного. Большой интерес участников конференции вызвала дальнейшая

панельная дискуссия с интерактивной частью, в которой обсуждались следующие вопросы: «Как особенности иммунопатогенеза могут повлиять на изменения в подходах к терапии СПА?»; «Должны ли мы по-разному лечить ревматоидный артрит и СПА?»; «Как мы можем оптимизировать путь пациента со СПА от установления диагноза до достижения ремиссии?»; «Как появление новых молекул может повлиять на тактику лечения СПА?»; «Что мы должны учитывать при лечении пациента с ПсА и АС?».

Торжественное открытие конференции состоялось 22 апреля. В открытии пленарного заседания «Салиховские чтения» приняли участие первый заместитель мини-



стра здравоохранения Республики Татарстан С.А. Осипов, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», директор ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой академик РАН Е.Л. Насонов, ректор Казанского ГМУ профессор А.С. Созинов, заведующая кафедрой госпитальной терапии Казанского ГМУ Минздрава России д.м.н. Д.И. Абдулганиева. Были заслушаны доклады коллег — терапевтов, неврологов, работавших с профессором И.Г. Салиховым, его учеников и молодых ученых, только вступающих на путь науки. Профессор И.Г. Салихов внес неоценимый вклад в развитие Казанской ревматологической школы, традиции которой живут и приумножаются в трудах последователей. Сотрудники кафедры переиздали книгу профессора И.Г. Салихова «Размышления о медицине и врачевании».

Доброй традицией Института ревматологии стало награждение молодых ученых за лучшие устные и постерныеклады. Так, в рамках «Салиховских чтений» молодые ученые кафедры госпитальной терапии Казанского ГМУ аспирант Д.Р. Акберова и ординатор Т.Ю. Афанасьева были награждены Оргкомитетом конференции дипломами за лучшие устные доклады. Также грамотами и наградами Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» и Казанского ГМУ за лучшие постерные доклады молодых ученых были отмечены ординаторы Казанского ГМУ А.М. Гимадеева, Т.Ю. Афанасьева, Н.Л. Новичкова, Я.О. Шевнина, Р.О. Демидов, Е.И. Хадыева, молодые ученые Саратовского ГМУ А.И. Акулова, И.З. Гайдукова, М.А. Мысин, К.Д. Дорогойкина под руководством профессора А.П. Реброва.

В рамках конференции состоялась пресс-конференция, посвященная обсуждению проблемы СпА. Директор ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» академик РАН Е.Л. Насонов подчеркнул, что ревматические болезни являются ярчайшим примером заболеваний XXI в., связанных с хронической болью и ограниченностью движений в суставах, из-за которых страдает качество жизни миллионов людей. Проблема ревматических заболеваний в том, что они могут развиваться постепенно и часто вовремя не диагностируются. Е.Л. Насонов отметил колоссальный прогресс в области разработки новых лекарственных препаратов для лечения ревматических заболеваний, но уточнил, что и более эффективны на ранних стадиях. Первый заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан С.А. Осипов подчеркнул, что в течение многих лет в Татарстане ведется активная работа над повышением уровня знаний врачей первичного звена, внедрением дистанционных методов обучения для специалистов со всех уголков республики. Именно молодые, активные, создающие семьи и делающие успехи в карьере люди страдают болезнью Бехтерева, отметил профессор Ш.Ф. Эрдеc. По эпидемиологическим данным, как минимум 0,5% взрослого населения страны страдает этим недугом. Задача врачей — как можно раньше диагностировать заболевание, своевременно отправить пациента к специалисту-ревматологу и максимально вернуть его к полноценной жизни, дать ему возможность жить без боли, приносить пользу обще-

ству. Ректор Казанского ГМУ профессор А.С. Созинов отметил важность формирования регистра больных с ревматоидным артритом и болезнью Бехтерева, объединяющий информацию о пациентах с соответствующей патологией. Такой регистр становится незаменимым инструментом в принятии организационных, клинических и терапевтических решений. Ректор Казанского ГМУ подчеркнул востребованность практическим здравоохранением образовательных мероприятий для терапевтов, врачей общей практики. По словам профессора Д.И. Абдулганиевой, активно развиваются новые научные и практические направления Казанской школы терапевтов и ревматологов: мультиморбидные заболевания ревматических больных, ревмоортопедия. Главный ревматолог Минздрава Республики Татарстан к.м.н. С.П. Якупова отметила важность обучения и знаний терапевтов и врачей общей практики по вопросам СпА.





Научная программа, по мнению участников конференции, была очень интересно составлена. Секции проходили параллельно в двух залах. В ходе конференции обсуждались российские рекомендации по СПА, современные вопросы патогенеза (в секции «Где и как рождаются спондилоартриты»), многообразие клинических проявлений, таких как кардиоваскулярная патология, воспалительные заболевания кишечника, остеопороз. Несколько научных симпозиумов было посвящено терапевтической тактике, конкретно — обсуждалась безопасность длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами у мультимор-



бидных больных СПА, сроки терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α , появление новых таргетных молекул.

В рамках конференции было проведено заседание Экспертного совета по изучению спондилоартритов (руководитель — профессор Ш.Ф. Эрдес).

В работе конференции приняли участие более 400 специалистов из различных регионов нашей страны. После подведения итогов форума было предложено продолжить проведение конференций, касающихся различных аспектов проблемы СПА и других актуальных проблем ревматологии.