

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2016 (54) 5

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

Учредители: 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. Смолен — профессор, Вена, Австрия

Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD:

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

E.N. Aleksandrova — DM, Moscow, Russia

L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia

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

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

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

B.S. Belov — DM, Moscow, Russia

E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia

L.N. Denisov — DM, Moscow, Russia

D.E. Karateev — DM, Moscow, Russia

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

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

I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia

T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia

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

A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia

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

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

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin — Professor of Medicine, Paris, France

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

A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK

N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy

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

E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany



Фото на обложке:
Калягин А.Н.,
Аношенкова О.Н.,
Антипова О.В.
«Препараты гиалуроно-
вой кислоты при остео-
артрозе: возможности
импортозамещения».
Рентгенограммы
коленных суставов
больной Л.Р. в прямой
и боковой проекциях

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия
В.В. Бадюкин, Москва, Россия
А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

А.Б. Зборовский, Волгоград, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия
А.Е. Каратеев, Москва, Россия
В.Н. Коваленко, Киев, Украина
В.И. Коненков, Новосибирск, Россия
Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия
А.М. Лиля, Санкт-Петербург, Россия
Г.В. Лукина, Москва, Россия
В.И. Макарова, Архангельск, Россия
Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия
Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия
В.П. Павлов, Москва, Россия
С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия
А.П. Ребров, Саратов, Россия
Я.А. Сигидин, Москва, Россия
Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь
В.Н. Сороцкая, Тула, Россия
Т.М. Черных, Воронеж, Россия
Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия
С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

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

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Тел.: главный редактор (499) 614-4490
ответственный секретарь (499) 614-4285
зав. редакцией
Вера Николаевна Калмыкова
(499) 614-4490
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна.

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

Архив журнала «Научно-практическая
ревматология» в сети Интернет:
<http://www.rheumatolog.ru>
<http://www.elibrary.ru>
<http://www.rheumat-journal.ru>
<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2016;54(5):495–609
© 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

Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии	499
<i>Бекетова Т.В.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Обновленные рекомендации ASAS-EULAR для аксиального спондилоартрита	508
<i>Эрдес Ш.Ф.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацелбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA)	510
<i>Насонов Е.Л., Зонина Е.В., Иванова О.Н., Князева Л.А., Мазуров В.И., Самигуллина Р.Р., Марусенко И.М., Несмеянова О.Б., Плакшина Т.В., Сизиков А.Э., Кречикова Д.Г., Петровичева Н.А., Шаповалова Ю.С., Сорока Н.С., Пиманов С.И., Пристром А.М., Кундер Е.В., Черняева Е.В., Еремеева А.В., Иванов Р.А.</i>	
Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС).	520
<i>Асеева Е.А., Дубиков А.И., Левашева Л.А., Койлубаева Г.М., Джетыбаева М.К., Эралиева В.Т., Каримова Э.Р., Исаева Б.Г., Калыкова М.Б., Сапарбаева М.М., Исаева С.М., Омарбекова Ж.И., Соловьева Е.С., Решетняк Т.М., Ключкина Н.Г., Попкова Т.В., Кошелева Н.М., Лисицына Т.А., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., Середавкина Н.В., Кондратьева Л.В., Матвеева Е.В., Цанян М.Э., Меснякина А.А., Летунович М.В., Лопатина Н.Е., Никишина Н.Ю., Федина Т.П., Сажина Е.Г., Глухова С.И., Соловьев С.К., Насонов Е.Л.</i>	
Состояние костного метаболизма и его регуляция у больных анкилозирующим спондилитом	527
<i>Бугрова О.В., Нагорнова К.А., Артемова Н.Э.</i>	
Динамика минеральной плотности кости на фоне четырехлетней терапии ритуксимабом и метотрексатом у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом.	530
<i>Раскина Т.А., Королева М.В., Малышенко О.С.</i>	
Комплексная клиничко-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом	535
<i>Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Амосова Н.А., Ким Ю.Е., Амосов В.И., Власов Т.Д., Трофимов В.И.</i>	
Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный рауси-иммунный гломерулонефрит	543
<i>Бекетова Т.В., Фролова Н.Ф., Столяревич Е.С., Волков М.Ю., Котенко О.Н., Александрова Е.Н.</i>	
Генетические аспекты паникулитов в российской популяции (пилотное исследование)	553
<i>Крылов М.Ю., Егорова О.Н., Белов Б.С.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации	557
<i>Насонов Е.Л.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориазического артрита — апремиласта	572
<i>Корсакова Ю.Л., Денисов Л.Н.</i>	

ОБЗОРЫ

Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы	578
<i>Ключкина Н.Г., Асеева Е.А., Никонорова Н.О.</i>	
Функции сигнального пути mTOR в здоровых хондроцитах суставного хряща и при остеоартрозе	590
<i>Четина Е.В., Кашеварова Н.Г., Шарпова Е.П.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Синдром Когана. Успех иммуносупрессивной терапии	598
<i>Морова Н.А., Кропотина Т.В., Арбузова Ю.В.</i>	
Препараты гиалуроновой кислоты при остеоартрозе: возможности импортозамещения	601
<i>Калягин А.Н., Аношенкова О.Н., Антипова О.В.</i>	

НЕКРОЛОГ

Александр Борисович Зборовский	607
--	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- The value of the Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool of personalized induction and maintenance therapy 499
Beketova T.V.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Updated ASAS-EULAR guidelines for axial spondyloarthritis 508
Erdes Sh.F.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study) 510
Nasonov E.L., Zonova E.V., Ivanova O.N., Knyazeva L.A., Mazurov V.I., Samigullina R.R., Marusenko I.M., Nesmeyanova O.B., Plaksina T.V., Sizikov A.E., Krechikova D.G., Petrochenkova N.A., Shapovalova Yu.S., Soroka N.S., Pimanov S.I., Pristrom A.M., Kunder E.V., Chernyaeva E.V., Ereemeeva A.V., Ivanov R.A.
- The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE) 520
Aseeva E.A., Dubikov A.I., Levasheva L.A., Koilubaeva G.M., Dzhetybaeva M.K., Eralieva V.T., Karimova E.R., Isaeva B.G., Kalykova M.B., Saparbaeva M.M., Isaeva S.M., Omarbekova Zh.I., Solovyeva E.S., Reshetnyak T.M., Klyukvina N.G., Popkova T.V., Kosheleva N.M., Lisitsyna T.A., Panafidina T.A., Gerasimova E.V., Seredavkina N.V., Kondratyeva L.V., Matyanova E.V., Tsanyan M.E., Mesnyakina A.A., Letunovich M.V., Lopatina N.E., Nikishina N.Yu., Fedina T.P., Sazhina E.G., Glukhova S.I., Solovyev S.K., Nasonov E.L.
- Bone metabolism and its regulation in patients with ankylosing spondylitis 527
Bugrova O.V., Nagornova K.A., Artemova N.E.
- Changes of bone mineral density during four-year rituximab and methotrexate therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis 530
Raskina T.A., Koroleva M.V., Malyshenko O.S.
- Complex clinical and instrumental evaluation of lung injury in patients with rheumatoid arthritis. 535
Nesterovich I.I., Nochevnaya K.V., Rabik Yu.D., Speranskaya A.A., Zolotnitskaya V.P., Amosova N.A., Kim Yu.E., Amosov V.I., Vlasov T.D., Trofimova V.I.
- Problems in the diagnosis and treatment of ANCA-associated systemic vasculitis:
In the focus of ANCA-negative pauci-immune glomerulonephritis 543
Beketova T.V., Frolova N.F., Stolyarevich E.S., Volkov M.Yu., Kotenko O.N., Aleksandrova E.N.
- Genetic aspects of panniculitis in a Russian population: A pilot study 553
Krylov M.Yu., Egorova O.N., Belov B.S.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines 557
Nasonov E.L.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- The efficacy and safety of the new drug apremilast for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. 572
Korsakova Yu.L., Denisov L.N.

REVIEWS

- Lung involvement in systemic lupus erythematosus: Well-known facts and unsolved issues. 578
Klyukvina N.G., Aseeva E.A., Nikonorova N.O.
- Functions of the mTOR signaling pathway in normal articular cartilage chondrocytes and in osteoarthritis 590
Chetina E.V., Kashevarova N.G., Sharapova E.P.

CLINICAL OBSERVATIONS

- Cogan's syndrome: Success of immunosuppressive therapy 598
Morova N.A., Kropotina T.V., Arbuzova Yu.V.
- Hyaluronic acid formulations in osteoarthritis: Possibilities for import substitution. 601
Kalyagin A.N., Anoshenkova O.N., Antipova O.V.

OBITUARY

- Aleksandr Borisovich Zborovskiy 607

Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии

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: Tatyana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 20.06.16

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), характеризуются полиорганным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм, разнообразием проявлений и на всех этапах требуют качественного взаимодействия между пациентом и врачом. Основой успешной терапии является рациональное и персонифицированное поддержание тонкого баланса между применением научно обоснованного протокола лечения, достаточного для стойкого подавления активности АНЦА-СВ, и одновременным сдерживанием риска осложнений лечения.

В ответ на возросшую потребность в совершенствовании подходов к ведению пациентов с АНЦА-СВ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой разработан Национальный регистр больных АНЦА-СВ, представляющий собой регулярно обновляемую электронную базу динамического мониторинга больных, который следует рассматривать как инновационный инструмент персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии, соответствующий современной концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to Target). Основной задачей регистра является стабильное воспроизведение целей терапии АНЦА-СВ, включая поддержание устойчивой ремиссии, снижение частоты неблагоприятных реакций на лечение, контроль коморбидной патологии, достижение высокого качества жизни. Дальнейшее развитие Национального регистра больных АНЦА-СВ как федеральной программы может играть ключевую роль в повышении эффективности здравоохранения больных с редкими и тяжелыми заболеваниями, способствовать развитию информационных и телекоммуникационных медицинских технологий для обеспечения пациентам с АНЦА-СВ возможности неотложной консультативной и лечебной помощи в экспертных центрах, преемственности на разных этапах лечения, уменьшению фармакоэкономических затрат.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Национальный регистр больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами; динамическое наблюдение; «Лечение до достижения цели».

Для ссылки: Бекетова Т.В. Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):499-507.

THE VALUE OF THE RUSSIAN NATIONAL REGISTRY OF PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS AS AN INNOVATIVE TOOL OF PERSONALIZED INDUCTION AND MAINTENANCE THERAPY Beketova T.V.

Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides (ANCA-SV) are characterized by multiple organ failure, clinical and immunological heterogeneity, and a variety of manifestations and require a high-quality interaction between the patient and the physician at all stages. Rational and personalized maintenance of a delicate balance between the use of an evidence-based treatment protocol, which is sufficient to secure sustainable suppression of the activity of ANCA-SV, and the simultaneous containment of the risk of treatment adverse events are the mainstay for successful therapy.

In response to the increased need for improved approaches to managing patients with ANCA-SV, the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology has elaborated a National Registry of patients with ANCA-SV, which is a regularly updated electronic database for patient follow-up and should be regarded as an innovative personalized induction and maintenance therapy tool that corresponds with the current treat-to-target concept. The main objective of the registry is to permanently reproduce the goals of therapy for ANCA-SV, as well as to maintain a sustainable remission, to reduce the incidence of treatment adverse events, to monitor comorbidity, and to achieve a high quality of life. Further development of the Russian National Registry of patients with ANCA-SV as a federal program may play a key role in enhancing the effectiveness of health care for patients with rare and severe diseases, contribute to the development of information and telecommunication medical technologies for the provision of ANCA-SV patients with emergency counseling and medical assistance at the expert centers and for that of continuity at different treatment stages, to a reduction in pharmacoeconomic expenses.

Key words: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitides; follow-up; treatment-to-target.

For reference: Beketova TV. The value of the Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool of personalized induction and maintenance therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):499-507 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-499-507>

Группа системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), включает гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Они относятся к редким аутоиммунным заболеваниям, на долю которых приходится примерно 20 случаев на 1 млн населения в год [2]. АНЦА-СВ характеризуются полиорганным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм, разнообразием проявлений и на всех этапах требуют качественного взаимодействия между пациентом и ревматологом, а также врачами других специальностей. Так, у пациентов с доминирующим тяжелым поражением почек лечение проводится в сотрудничестве с нефрологами и специалистами отделения гемодиализа. При наличии соответствующих нарушений привлекаются оториноларингологи, офтальмологи, кардиологи, гастроэнтерологи, невропатологи, хирурги. Редкость АНЦА-СВ, сложность диагностики и ведения этих заболеваний, мало известных широкому кругу практикующих врачей, приводят к поздней диагностике, неадекватному лечению и ухудшению прогноза.

Ключевая роль в ведении пациентов с АНЦА-СВ несомненно должна принадлежать высококвалифицированным ревматологическим центрам. Так, в международных рекомендациях по диагностике и лечению АНЦА-СВ, разработанных в 2016 г. Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism, EULAR) и Европейской ассоциацией по изучению болезней почек (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) [3], а также в европейских рекомендациях 2015 г., посвященных стандартам диагностики и лечения ЭГПА [4], на первое место вынесено положение о том, что ведение больных следует осуществлять при непосредственном участии центров, имеющих достаточный опыт работы с СВ. Это мнение обосновано итогами 20-летнего ретроспективного исследования более 100 больных ЭГПА, которое показало, что квалифицированное ведение пациентов ассоциировалось с более мягким течением заболевания и увеличением продолжительности жизни [5]. В рекомендациях Британского общества ревматологов (2014) также было подчеркнуто, что пациенты с АНЦА-СВ должны получать лечение в экспертных центрах, обладающих большим опытом диагностики и лечения СВ с возможностью обращения в них в кратчайшие сроки, отмечена необходимость долгосрочного наблюдения больных АНЦА-СВ и персонализированного подхода, важность включения пациентов в регистры [6]. В 2015 г. к наиболее перспективным направлениям дальнейших исследований европейские эксперты отнесли мониторинг пациентов и развитие международных регистров больных [4].

В ответ на возросшую потребность в совершенствовании подходов к ведению пациентов с АНЦА-СВ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при поддержке Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» разработан и с 2011 г. поэтапно внедряется Национальный регистр больных АНЦА-СВ (НРАВ), представляющий собой регулярно обновляемую электронную базу динамического мониторинга больных АНЦА-СВ, к настоящему времени объединившую более

сотни пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ) в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ряде региональных медицинских учреждений. Предварительные результаты НРАВ были опубликованы в 2014 г. [7].

За последние десятилетия существенно видоизменились цели терапии АНЦА-СВ: от сохранения жизни пациентов до поддержания стабильной ремиссии, снижения числа неблагоприятных реакций (НР) лечения, контроля коморбидной патологии и достижения высокого качества жизни. Расширение потенциальных целей терапии АНЦА-СВ во многом стало возможно благодаря появлению новых стратегий лечения.

НРАВ следует рассматривать как инновационный инструмент, в рамках которого эти цели могут быть воспроизводимо достигнуты в соответствии с современной концепцией лечения СВ «до достижения цели» (Treat to Target) [8]. В основе НРАВ лежит регулярная, каждые 3 мес, оценка клинических параметров и небольшого числа как правило рутинных лабораторных показателей (см. таблицу), воспроизводимых в любом центре ревматологии. Участие пациентов в НРАВ позволяет обеспечить преемственность лечения на разных этапах — стационарном и амбулаторном.

Клиническая оценка включает Бирмингемский индекс активности СВ (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) [9], индекс повреждения органов и систем вследствие СВ (Vasculitis Damage Index, VDI) [10], оценку комплаенса и качества жизни по форме SF-36 [11] в версии, валидированной в России [12].

Индексы BVAS и VDI являются общепринятыми международными методами, BVAS используют для оценки эффективности терапии в клинических исследованиях [13], и его снижение до 0 баллов рассматривают как ключевую цель «Лечения до достижения цели» (Treat to Target). Совокупность применяемых в НРАВ методов клинической оценки (BVAS, VDI, SF-36) рекомендована международными экспертами как основа рационального подхода к стандартизации мониторинга больных СВ, выбора оптимального протокола лечения и оценки прогрессирования патологического процесса [14]. Эта концепция была поддержана в рекомендациях EULAR и ERA-EDTA, Британского общества ревматологов [3, 15, 16], но еще не получила широкого распространения в клинической практике.

Качество жизни больных АНЦА-СВ непосредственно связано с активностью заболевания, достижение ремиссии способствует его восстановлению [17]. Снижение этого показателя у больных СВ ассоциируется с пожилым возрастом ($p < 0,01$), женским полом ($p < 0,04$), тяжестью СВ ($p < 0,001$) и небольшой продолжительностью заболевания ($p < 0,02$). При легком течении СВ качество жизни выше ($p < 0,001$) [18]. Интересно, что, по данным тестирования больных АНЦА-СВ с использованием SF-36, наибольшее снижение было зарегистрировано по параметрам физического функционирования (28,6 балла) и ролевого физического функционирования (21,3), в то время как психологическое здоровье и ролевое эмоциональное функционирование были наименее подвержены изменениям; среди психологических компонентов наибольшее снижение отмечено в социальном функционировании (30,6 балла) [11].

План работы Национального регистра больных АНЦА-СВ

Этапы	Включение		Каждые 3 мес наблюдения	
Диагностический блок	Классификационные критерии ГПА и ЭГПА Суррогатные критерии гранулематоза и васкулита			
Клинический блок	Демографические показатели (пол, возраст)			
	BVAS	Объективное обследование, креатинин,	BVAS	Объективное обследование, креатинин,
	VDI	СКФ, протеинурия, мочевой осадок, МСКТ ¹ , ЭхоКГ ² , денситометрия ³	VDI	СКФ, протеинурия, мочевой осадок, МСКТ ¹ , ЭхоКГ ² , денситометрия ³
	SF-36	Валидированная форма SF-36	SF-36	Валидированная форма SF-36
Лабораторный блок	Оценка комплаенса		Оценка комплаенса	
	Факторы неблагоприятного прогноза		Летальность	
	Рутинные тесты	HBsag, aHCV, РВ, ВИЧ, проба с туберкулином, общий клинический анализ крови, СРБ, общий белок, белковые фракции, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, глюкоза	Рутинные тесты	Общий клинический анализ крови, СРБ, общий белок, белковые фракции, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, глюкоза, кальций
	Иммунологическое исследование	АНЦА, IgG, CD19+ В-клетки		АНЦА, IgG, CD19+ В-клетки
Лечение	Оценка факторов, влияющих на прогноз АНЦА-СВ и безопасность лечения Персонализированный выбор оптимальной индукционной/поддерживающей терапии, лечения НР и коморбидной патологии		Оценка эффективности и безопасности проводимой терапии	

Примечание. ¹Планово каждые 6–12 мес или при наличии показаний; ²при наличии показаний; ³ежегодно. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, HBsag – HBs-антиген, aHCV – антитела к вирусу гепатита С, РВ – реакция Вассермана, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Для определения BVAS и VDI требуется проведение ряда лабораторных и инструментальных исследований. Следует отметить, что МСКТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) не позволяют стандартизировать оценку активности поражения респираторных органов при АНЦА-СВ [20], и разработка соответствующих методов может стать направлением дальнейшего развития. Интересные результаты могут быть получены при внедрении скинтиграфии с мечеными аутологичными лейкоцитами для визуализации активного поражения верхних дыхательных путей (ВДП) при ГПА [21].

Признанные биомаркеры активности и предикторы рецидива АНЦА-СВ до настоящего времени отсутствуют, вопрос о значении АНЦА для мониторинга активности дискутируется. С одной стороны, повышение титра или персистенция АНЦА в период ремиссии, по данным метаанализа, имеет очень ограниченное значение [22]: при значительном повышении титра АНЦА в период ремиссии у 29% пациентов стойко отсутствуют клинические проявления заболевания [23]. С другой стороны, показано, что у АНЦА-негативных больных с ремиссией, индуцированной циклофосфаном (ЦФ), переключение на лечение азатиоприном (АЗА) позволяет поддерживать ремиссию в 80% случаев через 2 года, в 62% – через 4 года, в то время как в АНЦА-позитивных случаях после назначения АЗА ремиссия сохраняется реже: через 2 года – у 58%, через 4 года – у 17% [24]. Отмечено несовпадение клинической ценности разных методов определения АНЦА – непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА). Так, прогностическое значение увеличения титра АНЦА в отношении риска рецидива для НРИФ с цитоплазматическим типом свечения составляет 57%, для ИФА антител к протеиназе 3 (аПР3) – 71%, для ИФА антител к миелопероксидазе (аМПО) – 100% [23].

Традиционные лабораторные маркеры воспаления, СРБ и СОЭ, при АНЦА-СВ не надежны, поскольку могут отражать присутствие инфекции, особенно часто сопровождающей ГПА, при котором поражение ВДП нередко ассоциировано с носительством *Staphylococcus aureus* [25]. Показатели функции почек СКФ, уровень креатинина, несомненно, важны для оценки активности гломерулонефрита, но могут отражать хроническое повреждение почек вследствие АНЦА-СВ или плохо контролируемой гипертензии. Вместе с тем повышение уровня креатинина в сочетании с изменениями мочевого осадка, без сомнения, свидетельствует об активности АНЦА-СВ и необходимости эскалации терапии.

Таким образом, важное значение приобретает комплексный подход при анализе клинико-лабораторных данных в каждом конкретном случае АНЦА-СВ для выбора оптимальной лечебной стратегии.

Лечение АНЦА-СВ подразделяют на этапы индукционной и поддерживающей терапии. Современное лечение АНЦА-СВ, так же как и онкогематологической патологии, осуществляют в соответствии с протоколами, разработанными в результате систематически и транспарентно развивающегося международного научного процесса и представляющими собой научно обоснованные, ориентированные на практику руководства.

Всем пациентам с дебютом АНЦА-СВ, представляющим угрозу для жизни или риск необратимого повреждения органов, рекомендована стандартная индукционная схема с назначением высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и ЦФ или инновационная терапия РТМ (*уровень доказательности 1*) [3, 6, 26]. Монотерапия ГК не оказывает существенного влияния на прогноз АНЦА-СВ, выживаемость больных генерализованным ГПА при монотерапии ГК не превышает трех лет [27].

В соответствии с результатами рандомизированного клинического исследования (РКИ), индукционная терапия ЦФ позволяет достичь ремиссии у 88% больных АНЦА-СВ [28]. Позднее назначение ЦФ в два раза увеличивает риск генерализации ГПА и способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью и персистенции гранулематозного воспаления [29]. Среди причин возможной недостаточной эффективности ЦФ можно отметить запоздалое начало лечения, обусловленное поздней диагностикой, наличие прогностически неблагоприятных вариантов АНЦА-СВ, нарушение схемы индукционной терапии, нередко вынужденное — из-за присоединения инфекционных НР. К предикторам неблагоприятного исхода АНЦА-СВ, помимо инфекции, относят СКФ <15 мл/мин, пожилой возраст больных, высокую клиническую активность и низкий уровень гемоглобина [30, 31].

Системные проблемы в лечении АНЦА-СВ могут быть связаны с неполным выполнением или ошибочным применением в условиях реальной клинической практики научно обоснованных протоколов лечения. Присутствует тенденция к неоправданному применению редуцированных доз ЦФ, увеличению интервала между инфузиями, игнорированию контроля общей кумулятивной дозы ЦФ, недостаточному мониторингу показателей эффективности и безопасности лечения. Во всем мире обращают внимание на рост разрыва между теоретическими знаниями и прикладной деятельностью в медицине [32]. С другой стороны, жесткое внедрение протоколов диагностики и лечения может приводить к сужению врачебного мышления и ошибкам.

Развитие регистра больных АНЦА-СВ как федеральной программы может играть ключевую роль в повышении эффективности лечения редких и тяжелых заболеваний, способствовать развитию информационных и телекоммуникационных медицинских технологий для обеспечения в кратчайшие сроки возможности консультативной и лечебной помощи в экспертных центрах пациентам с вероятным или уточненным АНЦА-СВ, уменьшению фармакоэкономических затрат.

В соответствии с данными недавно опубликованного американского медико-экономического исследования, включившего 2784 больных ГПА и 612 больных МПА [33], в группе больных ГПА с тяжелым рецидивом финансовые расходы в течение 12 мес были существенно выше, чем у пациентов со стойкой ремиссией, что затрагивало как общие расходы на медицинское обслуживание (соответственно 88 065 и 30 682 долл. США; $p < 0,0001$), так и расходы на лекарства (соответственно 61 636 и 15 748 долл. США; $p < 0,0001$). Таким образом, развитие рецидива в 4 раза повышает ежегодные финансовые расходы на лечение ГПА. В сравнении с ГПА, ежегодные расходы на лечение больных МПА были в два раза выше (30 166 и 56 642 долл. США; $p < 0,0001$).

Несмотря на внедрение стандартной терапии ЦФ, риск смерти при АНЦА-СВ повышен в 2,6 раза по сравнению с общей популяцией. Основными причинами смерти в течение первого года являются инфекции (48%) и активность АНЦА-СВ (19%), в дальнейшем основными причинами неблагоприятного исхода наряду с инфекциями (20%) становятся сердечно-сосудистые заболевания (26%) и новообразования (22%) [30]. В исследо-

вании, включившем 255 пациентов с дебютом ГПА, со средней длительностью наблюдения 6,4 года по сравнению с контрольной популяцией смертность больных ГПА в течение первого года заболевания была повышена в 9 раз [отношение рисков (ОР) 9,0; 95% доверительный интервал (ДИ) — 5,8–13,9] за счет инфекций, активности ГПА и почечной недостаточности, особенно у пациентов в возрасте старше 65 лет [ОР=19,9 (95% ДИ 8,8–44,9)]. В последующие 5 лет наблюдения летальность существенно снижалась [ОР=1,68 (95% ДИ 1,08–2,60)] и вновь возрастала [ОР=4,4 (95% ДИ 2,0–9,8)] через 10–15 лет [31].

Высокий риск инфекционных НР является существенной проблемой в лечении АНЦА-СВ. Причины этого могут быть многообразны и включают тяжелое поражение слизистой оболочки ВДП — естественного защитного барьера; деструктивные изменения в легких с формированием полостей распада, склонных к инфицированию; присутствие патологии нейтрофилов, играющих важную роль в защите организма от острых бактериальных и грибковых инфекций. В этих обстоятельствах необходимость длительного лечения ЦФ значительно повышает риск инфекционных НР, в связи с чем, по мнению ведущих экспертов, кумулятивная доза ЦФ не должна превышать 25 г.

Решение проблем стандартного лечения АНЦА-СВ во многом стало возможным после внедрения инновационной анти-В-клеточной терапии РТМ. Начиная с 2011 г., после получения результатов двух РКИ [34, 35] и с учетом данных систематического обзора [36], РТМ был включен в число препаратов первого ряда для индукционной терапии ГПА и МПА наряду с ЦФ [3, 15, 26, 37]. Было доказано, что РТМ (в суммарной дозе 2 г) не уступает ЦФ для индукции ремиссии АНЦА-СВ (*уровень доказательности 1В*) [34, 35] и даже может его превосходить при рецидивирующем течении заболевания [38]. Постепенно накапливается доказательная база эффективности РТМ при ЭГПА (*уровень доказательности 3*) [3, 39, 40].

По предварительным данным НРАВ, через год после начала терапии РТМ частота ремиссий составила 92%, а у 8% больных АНЦА-СВ наблюдалось снижение активности заболевания [6], при этом тяжелые инфекции отмечены у 12% пациентов, в то время как в одном из РКИ серьезные инфекции наблюдались чаще — у 18% пациентов [34].

В дебюте АНЦА-СВ назначение РТМ в качестве терапии первой линии может быть предпочтительно для женщин детородного возраста или пациентов с сопутствующей тяжелой инфекцией, онкологическими заболеваниями [41]. Отмечено, что РТМ обладает преимуществами по сравнению с ЦФ при назначении пациентам пожилого возраста. Так, при проведении индукционного лечения РТМ 31 больному АНЦА-СВ старше 60 лет в 97% случаев была достигнута ремиссия, однолетняя выживаемость составила 100%, отсутствовали инфузионные НР или лейкопения, тяжелые инфекционные НР развились у 16% (у 4 — пневмонии, у одного — *Herpes zoster*) [42].

По данным РКИ, частота НР на фоне лечения РТМ была меньше, чем в группе ЦФ ($p=0,01$), серьезные инфекционные НР наблюдали одинаково часто (7%) [35]. Основными факторами, влияющими на развитие инфекционных

НР у больных, получающих РТМ, являются сопутствующая терапия ГК и цитостатиками, коморбидные состояния и органная недостаточность.

Следует подчеркнуть, что основой успешной индукционной терапии является рациональное и персонализированное поддержание тонкого баланса между применением рекомендованного режима, достаточного для стойкого подавления активности АНЦА-СВ, и одновременным сдерживанием риска осложнений лечения. В результате современного лечения летальность в острой фазе АНЦА-СВ удается снизить до 6–26% [34, 35], однако по-прежнему актуальна проблема частых рецидивов АНЦА-СВ, нередко превосходящих по тяжести дебют заболевания, наблюдаются НР лечения, формируются необратимые повреждения органов и систем [10].

АНЦА-СВ свойственно рецидивирующее течение, которое отмечается как после стандартной индукционной терапии ЦФ (у 37–41% больных [23, 24]), так и после применения РТМ. До настоящего времени надежные предикторы рецидива АНЦА-СВ не установлены [3], риск рецидива выше среди больных ГПА (64%) по сравнению с МПА или ЭГПА (35 и 34% соответственно) [43]. К факторам риска рецидива АНЦА-СВ после индукционной терапии РТМ относят эпипопуляционную специфичность АНЦА к PR3 ($p=0,039$), восстановление в циркуляции популяции CD19+ В-клеток в течение 12 мес после последней инфузии РТМ ($p=0,0038$) и возобновление гиперпродукции АНЦА ($p=0,0046$) [44, 45].

Лечение рецидива требует индукционного протокола. Показано, что для пациентов с первым рецидивом АНЦА-СВ с высокой активностью после ремиссии, индуцированной ЦФ, более эффективно и экономически целесообразно присоединение РТМ, чем возобновление терапии ЦФ [46].

Рецидив АНЦА-СВ у пациентов с высокой кумулятивной дозой ЦФ (>20 г) рассматривается как показание для назначения РТМ. Возможность применения РТМ при высокой кумулятивной дозе ЦФ или сопутствующей инфекции отражает существующее убеждение, что РТМ обладает лучшим профилем безопасности, чем ЦФ. Частота НР, включая инфекционные, не увеличивается при повторных курсах РТМ. Представлены данные об эффективном и безопасном использовании РТМ у 8 больных АНЦА-СВ с сопутствующими тяжелыми инфекциями [47]. При назначении РТМ больным пожилого возраста наблюдается снижение частоты инфекционных НР по сравнению с ЦФ [35, 42, 48]. При использовании фиксированных повторных курсов РТМ (1 г каждые 6 мес) лишь у 9% больных АНЦА-СВ отмечено вторичное иммунодефицитное состояние [44]. Вместе с тем накопленный опыт применения РТМ в онкогематологии свидетельствует, что в долгосрочной перспективе лечение РТМ способно вызывать тяжелые инфекции [49], что дает импульс к длительному мониторингу безопасности РТМ.

Риск рецидива АНЦА-СВ сохраняется в долгосрочной перспективе, поэтому после достижения ремиссии требуется длительный регулярный мониторинг состояния пациентов: согласно рекомендациям Британского общества ревматологов, первоначально — через 3 мес, затем — каждые 6 мес, а при сохранении долговременной стойкой ремиссии — ежегодно (*уровень до-*

казательности 2B) [6]. Необходимость длительного поддерживающего лечения при АНЦА-СВ подтверждается фактом существенного снижения частоты рецидивов (до 17%) после трансплантации почки на фоне более активной и длительной, чем обычно, иммуносупрессивной терапии [50].

Для поддерживающего лечения АНЦА-СВ применяют низкие дозы ГК, как правило, в сочетании с АЗА [51]. Важность персонализированной редукции ГК подчеркивают данные крупного европейского исследования, продемонстрировавшие, что VDI определяется продолжительностью применения ГК, наряду с возрастом, тяжестью дебюта и частотой рецидивов АНЦА-СВ [52]. На фоне лечения РТМ вероятность отмены ГК выше.

Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное назначение повторного курса РТМ. Важно, что после повторных курсов РТМ рецидивы наблюдаются реже, чем после единственного курса [44]. В соответствии с рекомендациями Британского общества ревматологов (2014) РТМ может быть использован для поддерживающей терапии АНЦА-СВ с рекомендованной схемой: 1 г каждые 4–6 мес в течение 2 лет [6]. По предварительным данным НРАВ [7], эффективность лечения РТМ также возрастала при повторных курсах, которые назначали в связи с присутствием клинико-иммунологической активности АНЦА-СВ или восстановлением в циркуляции популяции CD19+ В-клеток. При этом отмечена эффективность повторных редуцированных курсов РТМ (0,5–1 г), которые обеспечивали существенное снижение затрат на лечение. В одном из исследований при использовании редуцированного курса РТМ (однократно 375 мг/м²) у 80% пациентов была отмечена полная ремиссия АНЦА-СВ, в 89% случаев — деплеция CD19+ В-клеток ($<0,005$ клеток в 1 мкл) с восстановлением в циркуляции числа CD19+ В-клеток в среднем через 9 мес [53].

В ретроспективном исследовании, обобщившем 10-летний опыт применения РТМ у больных АНЦА-СВ, сроки повторных превентивных курсов РТМ (в общей сложности 138 курсов) определяли количеством В-клеток в циркуляции и уровнем АНЦА, что обеспечило поддержание ремиссии во всех случаях [45]. В другом исследовании при назначении 69 больным АНЦА-СВ повторных курсов РТМ в фиксированной дозе 1 г каждые 6 мес в течение 2 лет во всех случаях поддерживалась ремиссия на фоне низких доз преднизолона (в среднем 2,5 мг/сут). Однако после прекращения лечения в 41% случаев развились рецидивы (в среднем через 34 мес после последней инфузии РТМ) [44].

Не вызывает сомнений связь между активностью АНЦА-СВ и летальностью [30, 31]; вместе с тем установлена еще более выраженная ассоциация между смертностью и прогрессированием необратимого повреждения органов и систем, при значениях VDI ≥ 5 баллов риск летального исхода увеличивается в 6,4 раза [54]. В связи с этим измерение VDI целесообразно использовать для мониторинга больных, а поддержание низких значений VDI может рассматриваться в качестве суррогатной долгосрочной цели терапии АНЦА-СВ. Еще одной задачей мониторинга является контроль коморбидной патологии, включая злокачественные новообразования [55, 56], сердечно-сосудистые заболевания [57, 58], НР лечения [59, 60].

Хорошо известно повреждающее действие ЦФ на слизистую оболочку мочевого пузыря с развитием геморрагического цистита и рака мочевого пузыря, установлена их зависимость от кумулятивной дозы ЦФ [61, 62]. Риск рака мочевого пузыря возрастает при суммарной дозе ЦФ >30 г, и данное заболевание может развиться через продолжительное время после окончания лечения ЦФ [63]. В связи с этим требуется не только тщательное обследование больных с персистирующей гематурией, но и регулярный, неопределенно долгий мониторинг всех больных, ранее получавших лечение ЦФ [3, 6].

Очевидно, что достижения в лечении АНЦА-СВ, которые обеспечивают значительное повышение выживаемости пациентов, будут со временем трансформироваться в новые проблемы, связанные с длительным бременем хронического заболевания с риском рецидива, к чему должны быть готовы специалисты, наблюдающие больных АНЦА-СВ. На этом пути кардинальное улучшение прогноза АНЦА-СВ во многом будет зависеть не только от совершенствования стратегии лечения, включая внедрение инновационных генно-инженерных биологических препаратов, но и от терапевтического сотрудничества врача и пациента, низкое качество которого относят к причинам несоответствия эффективности лекарственных средств по данным РКИ и результатов лечения в условиях реальной клинической практики.

Интерес к проблеме комплаенса (а также близким ему понятиям приверженности лечению и терапевтического сотрудничества) существенно возрос в последние десятилетия в связи с общественно-правовыми изменениями в российской медицине и процессом интеграции с достижениями зарубежной науки [64]. По оценке Всемирной организации здравоохранения, примерно половина всех больных не соблюдают рекомендаций врача, при лечении хронических патологических процессов качество терапевтического сотрудничества ниже, чем при острых заболеваниях.

В международных рекомендациях последних лет обращено внимание на важность образовательных программ для повышения комплаенса и улучшения долгосрочных результатов лечения больных АНЦА-СВ [4, 6]. Известно, что поддержка врачей улучшает приверженность лечению больных СВ [65, 66]. Участие пациентов в НРАВ с длительным динамическим мониторингом несомненно несет образовательные функции и способствует укреплению терапевтического сотрудничества.

В целом, пациенты с СВ характеризуются высоким уровнем комплаенса [67]. С меньшей приверженностью лечению ассоциируется молодой возраст больных СВ ($p < 0,03$) [18, 67], как и у молодых больных ревматоидным артритом, что объясняют их высокой социальной активностью [68]. В исследовании, включившем 228 больных АНЦА-СВ, недостаточный комплаенс ассоциировался, помимо молодого возраста ($p < 0,001$), с женским полом ($p < 0,05$), перенесенными НР лечения ($p < 0,05$) и депрессивным синдромом ($p < 0,001$), при этом клинические особенности и стадия АНЦА-СВ не оказывали влияния [67].

НР лечения ассоциируются с нарушением приверженности лечению [18]. По предварительным данным НРАВ, среди пациентов с серьезными НР часто отмечался

недостаточный комплаенс (75%), а при летальном исходе он присутствовал в 100% случаев. При высокой приверженности лечению частота серьезных НР снижалась до 6,7% [7].

Для достижения устойчивого качественного терапевтического сотрудничества следует учитывать комплекс факторов. Комплаенс взаимосвязан не только с клиническими, психологическими, демографическими, социальными факторами, но и с особенностями организации медицинской помощи, стоимостью лечения. В условиях современной тенденции к сокращению сроков стационарного лечения и длительному амбулаторному лечению может значительно снижаться качество терапевтического сотрудничества, в формировании которого важную роль играют уровень организации медицинской помощи, частота медицинских осмотров [69]. Возможность регулярного диспансерного наблюдения, в свою очередь, зависит от доступности медицинского обслуживания.

Предложенный в НРАВ научно обоснованный протокол мониторинга клинко-иммунологической активности АНЦА-СВ, НР и коморбидной патологии у каждого конкретного пациента позволяет осуществлять персонализированное лечение, оптимальным путем достичь ремиссии, снизить риск НР, предотвратить или смягчить возможные рецидивы, организовать преемственность на разных этапах лечения, обеспечить существенные фармакоэкономические преимущества и стать отправной точкой для дальнейших исследований.

Последующий прогресс лечения, направленного на «достижение цели», в первую очередь будет основываться на уточнении патогенетических механизмов отдельных нозологических форм АНЦА-СВ, что позволит модифицировать лечение, сделав его более целенаправленным и персонализированным, и предложить новые потенциальные терапевтические цели. Так, получены данные, что гены рецепторного пути интерлейкина 7, Т-клеточного рецептора и Т-клеток памяти могут иметь прогностическую ценность в отношении рецидива АНЦА-СВ [70]. Для продвижения в этом направлении уникальная информация может быть предоставлена НРАВ, включая данные банка компонентов крови пациентов с различными клинко-иммунологическими формами АНЦА-СВ, на разных стадиях заболевания.

Основные задачи, решение которых осуществимо при помощи Национального регистра больных АНЦА-СВ

- Оптимизация протоколов индукционного лечения АНЦА-СВ, стандартного с использованием ЦФ или инновационной анти-В-клеточной терапии РТМ.
- Реализация персонализированной поддерживающей терапии ГК, цитостатиками или РТМ.
- Стабильное воспроизведение целей терапии АНЦА-СВ, включая поддержание устойчивой ремиссии, снижение числа НР лечения, контроль коморбидной патологии, достижение высокого качества жизни. Улучшение долгосрочных результатов лечения.
- Обеспечение преемственности лечения на стационарном и амбулаторном этапах ведения больных АНЦА-СВ.

- Совершенствование качества терапевтического сотрудничества врача и пациента.
- Развитие информационных и телекоммуникационных медицинских технологий. Обеспечение в кратчайшие сроки возможности консультативной и лечебной помощи в экспертных центрах пациентам с вероятным или уточненным АНЦА-СВ.
- Создание банка компонентов крови пациентов с различными клинико-иммунологическими формами АНЦА-СВ, на разных стадиях заболевания. Последующее уточнение патогенетических механизмов АНЦА-СВ, которое может способствовать совершенствованию лечения.
- Изучение различных клинических аспектов АНЦА-СВ, включая разработку научно обоснованных стандартов терапии, оптимизацию и планирование фармакоэкономических затрат.

- Осуществление организационно-методической и образовательной роли экспертных центров, в том числе создание врачебного сообщества при участии ревматологов, нефрологов, кардиологов и врачей первичного звена здравоохранения для внедрения единой стратегии диагностики и лечения АНЦА-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 статьи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1744-50. doi: 10.1136/ard.2009.119032
2. Scott DG, Watts RA. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis*. 2000 Mar;59(3):161-3. doi: 10.1136/ard.59.3.161
3. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
4. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022
5. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1011-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201531
6. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2306-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445
7. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147-58 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to b-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the russian register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-58 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
8. Luqmani RA. Treat-to-target in vasculitis: is this a sensible approach? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 Suppl 73:149-53.
9. Luqmani RA, Bacon PA, Moos RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994 Nov;87(11):671-8.
10. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997 Feb;40(2):371-80. doi: 10.1002/art.1780400222
11. Koutantji M, Harrold E, Lane SE, et al. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2003;49:826-37. doi: 10.1002/art.11471
12. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА-ПРЕСС; 2002. 314 с. [Novik AA, Ionov TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guide to the study of quality of life in medicine]. Moscow: Olma-Press; 2002. 314 p.].
13. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:605-17. doi: 10.1136/ard.2006.062711
14. Merkel PA, Aydin SZ, Boers M, et al. The OMERACT core set of outcome measures for use in clinical trials of ANCA-associated vasculitis. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1480-6. doi: 10.3899/jrheum.110276
15. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310-7. doi: 10.1136/ard.2008.088096
16. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1615-6. doi: 10.1093/rheumatology/kem146a
17. Suka M, Hayashi T, Kobayashi S, et al. Improvement in health-related quality of life in MPO-ANCA-associated vasculitis patients treated with cyclophosphamide plus prednisolone: an analysis of 18 months of follow-up data from the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2012 Nov;22(6):877-84. doi: 10.1007/s10165-012-0602-4
18. Alexander DS, Hogan SL, Jordan JM, et al. The relationship between peer support, medication adherence, and quality of life among patients with vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S185-6. Epub 2015 May 26.
19. Walsh M, Mukhtyar C, Mahr A, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):1055-61. doi: 10.1002/acr.20471
20. Allen SD, Harvey CJ. Imaging of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol*. 2007 Sep;80(957):757-65. doi: 10.1259/bjr/34705892
21. Murphy JM, Balan KK, Toms A, et al. Radiolabeled leucocyte imaging in diffuse granulomatous involvement of the meninges

- in Wegener's granulomatosis: scintigraphic findings and their role in monitoring treatment response to specific immunotherapy (humanized monoclonal antilymphocyte antibodies). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(8):1460-520.
22. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis — a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):100-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker280
 23. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):2025-33. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-O
 24. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr 15;51(2):269-73. doi: 10.1002/art.20234
 25. Stegeman C, Tervaert J, Sluiter W, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1994;120:12-7. doi: 10.7326/0003-4819-120-1-199401010-00003
 26. Guillevin L, Cordier J, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:2187-98. doi: 10.1002/art.1780401213
 27. Семенкова ЕН. Системные некротизирующие васкулиты. Москва: Русский врач; 2001. 96 с. [Semenkova EN. *Sistemnye nekrotiziruyushchie vaskulity* [Systemic necrotizing vasculitis]. Moscow: Russian doctor; 2001. 96 p.]
 28. Groot K, Harper L, Jayne D, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
 29. Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология. 2012; 50(6):19-28 [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1288
 30. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al.; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):488-94. doi: 10.1136/ard.2010.137778
 31. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Apr;50(4):697-702. doi: 10.1093/rheumatology/keq351
 32. Ollenschläger G, Kirchner H, Fiene M. Leitlinien in der Medizin-scheitern sie an der praktischen Umsetzung? *Der Internist*. 2001;42(4):473-83.
 33. Raimundo K, Farr AM, Kim G, Duna G. Clinical and economic burden of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the United States. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2383-91. doi: 10.3899/jrheum.150479
 34. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
 35. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
 36. Guerry M-J, Brogan P, Bruce I, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2012;51:634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
 37. Langford C. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol*. 2011 May;164 Suppl 1:31-4. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04364.x
 38. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, et al.; Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):542-57. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.010. Epub 2013 Aug 24.
 39. Donvik K, Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheum Int*. 2009;31:89-91. doi: 10.1007/s00296-009-1146-6
 40. Cartin-Ceba R, Keogh K, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2865-71. doi: 10.1093/ndt/gfq852
 41. Kronbichler A, Jayne DR. Con: Should all patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis be primarily treated with rituximab? *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jul;30(7):1075-81. doi: 10.1093/ndt/gfv216
 42. Timlin H, Lee SM, Manno RL, et al. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Aug;45(1):67-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.005
 43. Pagnoux C, Hogan S, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2908-18. doi: 10.1002/art.23800
 44. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1153-60. doi: 10.1093/rheumatology/keu452
 45. Kartin-Seba R, Goldbin J, Keoch KA, et al. Rituximab for remission, induction and maintenance in ANCA-associated vasculitis: a single centered 10-year experience in 108 patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62 Suppl 10:680.
 46. Latimer NR, Carroll C, Wong R, et al. Rituximab in combination with corticosteroids for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2014 Dec;32(12):1171-83. doi: 10.1007/s40273-014-0189-z
 47. Gregersen JW, Chaudhry A, Jayne DR, et al. Rituximab for ANCA-associated vasculitis in the setting of severe infection. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):207-10. doi: 10.3109/03009742.2012.739638
 48. Bomback AS, Appel GB, Radhakrishnan J, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int*. 2011;79:757-64. doi: 10.1038/ki.2010.489
 49. Van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28:2853-8. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5827
 50. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1403-11. doi: 10.1093/ndt/gfh161
 51. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349:36-44. doi: 10.1056/NEJMoa020286
 52. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment

- and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366
53. Turner-Stokes T, Sandhu E, Pepper RJ, et al. Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1395-403. doi: 10.1093/rheumatology/ket489
 54. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol*. 1998;37:57-63. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.57
 55. Talar-Williams C, Hijazi Y, Walther M, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1996;124:477-84. doi: 10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003
 56. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116:488-98. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488
 57. Стрижаков ЛА, Моисеев СВ, Коган ЕА и др. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические звенья, значение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и диагностика. *Терапевтический архив*. 2014;12(2):35-42 [Strizhakov LA, Moiseev SV, Kogan EA, et al. Heart disorders in systemic vasculitis: Pathogenetic links, importance of risk factors for cardiovascular complications and diagnostics. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2014;12(2):35-42 (In Russ.)].
 58. Suppiah R, Judge A, Batra R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:588-96. doi: 10.1002/acr.20433
 59. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al.; European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1036-43. doi: 10.1136/ard.2009.109389
 60. Bosch X, Guilbert A, Espinosa G, et al. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA*. 2007;298:655-69. doi: 10.1001/jama.298.6.655
 61. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, et al. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1435-45. doi: 10.1002/art.30296
 62. Knight A, Askling J, Granath F, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1307-11. doi: 10.1136/ard.2003.019125
 63. Monach P, Arnold L, Merkel P. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62:9-21. doi: 10.1002/art.25061
 64. Данилов ДС. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2):4-12 [Danilov D. Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12
 65. Carpenter DM, Kadis JA, Devellis RF, et al. The effect of medication-related support on the quality of life of patients with vasculitis in relapse and remission. *J Rheumatol*. 2011;38(4):709-15. doi: 10.3899/jrheum.100808
 66. Pepper JK, Carpenter DM, DeVellis RF. Does adherence-related support from physicians and partners predict medication adherence for vasculitis patients? *J Behav Med*. 2012;35(2):115-23. doi: 10.1007/s10865-012-9405-5
 67. Carpenter DM, Hogan SL, Devellis RF. Predictors of medication non-adherence for vasculitis patients. *Clin Rheumatol*. 2013 May;32(5):649-57. doi: 10.1007/s10067-013-2164-z
 68. Park DC, Hertzog C, Leventhal H, et al. Medication adherence in rheumatoid arthritis patients: older is wiser. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(2):172-83. doi: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb04575.x
 69. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med*. 1990;150(7):1509-10. doi: 10.1001/archinte.1990.00390190143023
 70. McKinney EF, Lyons PA, Carr EJ, et al. A CD8+ T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nat Med*. 2010;16(5):586-91, 1p following 591. doi: 10.1038/nm.2130

Обновленные рекомендации ASAS-EULAR для аксиального спондилоартрита

Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Шандор Федорович Эрдес;
123456_57@mail.ru

Contact:
Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 23.06.16

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Обновленные рекомендации ASAS-EULAR для аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):508-509.

UPDATED ASAS-EULAR GUIDELINES FOR AXIAL SPONDYLOARTHRITIS Erdes Sh.F.

For reference: Erdes ShF. Updated ASAS-EULAR guidelines for axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):508-509 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-508-509>

На последнем конгрессе Европейской антиревматической лиги (EULAR; Лондон, 2016 г.) были представлены обновленные рекомендации по ведению больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА). Руководителем проекта создания рекомендаций Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS) — EULAR являлась проф. Д. ван дер Хейде, а в группу разработчиков входили известные ревматологи из 14 стран Европы, Северной и Южной Америки.

Основные принципы ведения больных аксиальным спондилоартритом:

- АксСпА является потенциально тяжелым заболеванием, с разнообразными клиническими проявлениями, обычно требующим мультидисциплинарного подхода, координируемого ревматологом.
- Первичная цель лечения больных аксСпА — максимальное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения/нормализации функции и социальной активности.
- Оптимальное ведение больных аксСпА требует комбинации нефармакологических и фармакологических лечебных мероприятий.
- Лечение больных должно быть нацелено на наилучший исход и основываться на общем решении пациента и ревматолога.
- АксСпА приводит к большим индивидуальным, медицинским, социальным и экономическим потерям, и они все должны учитываться при лечении пациента ревматологом.

Сами рекомендации сформулированы следующим образом:

Общий принцип терапии — лечение больных аксСпА должно быть индивидуализировано в соответствии с имеющимися на момент осмотра признаками поражения аксиального скелета, периферических суставов и внескелетными проявлениями, а также коморбидной патологии и психосоциальными факторами.

Мониторинг болезни — мониторинг аксСпА должен включать описываемые пациентом исходы, оценку динамики клинической симптоматики, лабораторных тестов и данных, полученных при использовании адекватных методов визуализации. Частота осмотров должна определяться на индивидуальной основе в зависимости от выраженности клинических проявлений, тяжести болезни и вида терапии.

Цель лечебных мероприятий — лечение должно быть направлено на достижение предопределенной цели терапии (см. выше).

Нефармакологические методы терапии — больной должен понимать, что такое аксСпА, с ним следует провести беседу о необходимости выполнения регулярных физических упражнений, отказа от курения; физическая терапия может рассматриваться как один из компонентов комплексного лечения.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — пациенты с болями и скованностью должны использовать НПВП в максимальных дозах в качестве препаратов первой линии терапии с учетом рисков и пользы от их применения. У пациентов с хорошим ответом на НПВП предпочтителен их длительный прием, если нет противопоказаний.

Анальгетики — анальгетики, такие как парацетамол и опиоиды, могут использоваться при остаточной боли, неэффективно-

сти или плохой переносимости НПВП, а также при наличии противопоказаний к их назначению.

Глюкокортикоиды — могут быть использованы инъекции глюкокортикоидов в места мышечно-скелетного воспаления. Пациенты, имеющие только аксиальное поражение, не должны получать длительное лечение глюкокортикоидами.

Базисные противовоспалительные препараты — пациенты с чисто аксиальной формой заболевания не лечатся базисными противовоспалительными препаратами; сульфасалазин может быть назначен при наличии периферического артрита.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — у пациентов с высокой активностью, персистирующей несмотря на стандартную терапию, должен быть рассмотрен вопрос о присоединении к лечению ГИБП; в современной клинической практике рекомен-

дуется начинать терапию с ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α).

Неэффективность иФНО α — если терапия первым иФНО α неэффективна, можно перейти на второй иФНО α или ингибиторы интерлейкина 17.

В заключение следует отметить, что предложенный проект основан на предыдущих рекомендациях и перекрывает весь спектр аксСпА, т. е. направлен на лечение не только анкилозирующего спондилита, но и нерентгенологического аксСпА. Кроме того, эти рекомендации подчеркивают важную роль нефармакологических методов лечения и вновь подтверждают первостепенную необходимость назначения НПВП. Данные рекомендации позволяют инициировать терапию ГИБП не только при анкилозирующем спондилите, но и при нерентгенологическом аксСпА. Они подчеркивают возможность использования не только иФНО α , но и ингибиторов интерлейкина 17.

Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA)

Насонов Е.Л.^{1,17}, Зонова Е.В.², Иванова О.Н.³, Князева Л.А.⁴, Мазуров В.И.⁵, Самигуллина Р.Р.⁵, Марусенко И.М.⁶, Несмеянова О.Б.⁷, Плаксина Т.В.⁸, Сизиков А.Э.⁹, Кречикова Д.Г.¹⁰, Петроченкова Н.А.¹¹, Шаповалова Ю.С.¹², Сорока Н.С.¹³, Пиманов С.И.¹⁴, Пристром А.М.¹⁵, Кундер Е.В.¹⁵, Черняева Е.В.¹⁶, Еремеева А.В.¹⁶, Иванов Р.А.¹⁶

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия; ³БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, Россия; ⁴БМУ «Курская областная клиническая больница», Курск, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» Минздрава Республики Карелия, Петрозаводск, Россия; ⁷ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁸ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» СО РАН, Новосибирск, Россия; ¹⁰НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД», Смоленск, Россия; ¹¹ФГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия; ¹²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», Челябинск, Россия; ¹³УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁴УЗ «Витебская областная клиническая больница», Витебск, Республика Беларусь; ¹⁵УЗ

В статье рассматриваются результаты международного многоцентрового рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности оригинального препарата моноклональных антител к CD20-антигену В-клеток — ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия®) (исследование BIORA) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), рефрактерным к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). Целью исследования было доказательство терапевтической эквивалентности препаратов Ацеллбия® и Мабтера®, а также оценка их взаимозаменяемости.

Материал и методы. В исследование включены взрослые больные с диагнозом «активный серопозитивный РА». В результате рандомизации (1:1) больные распределялись на две группы: пациенты первой группы получали препарат Ацеллбия® в дозе 1000 мг внутривенно в 1-й и 15-й дни, пациенты второй группы — препарат Мабтера® по аналогичной схеме. При сохранении активности РА на 24-й неделе осуществлялась повторная рандомизация (1:1) с частичным перекрестом: пациенты первой группы рандомизировались в группу АА (препарат второго курса терапии — Ацеллбия®) или в группу АМ (второй курс терапии — Мабтера®), аналогичная методология соблюдалась и во второй группе (группы ММ и МА). В течение всего исследования пациенты получали метотрексат в стабильной дозе 7,5–25 мг/нед и фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед. Наблюдение проводилось в течение 48 нед.

Результаты и обсуждение. Через 24 нед после начала лечения эффект по ACR20 отмечен у 84,1% пациентов в группе препарата Ацеллбия® (95% ДИ 74,75–90,50) и 87% в группе препарата Мабтера® (95% ДИ 77,71–92,79%; $p=0,773$), что свидетельствует о терапевтической эквивалентности препаратов. На втором этапе эффективность терапии оставалась высокой, различия при сравнении групп АА/ММ, АА/АМ и ММ/МА отсутствовали. На обоих этапах исследования профиль безопасности препаратов был сопоставим, иммуногенность лечения оставалась низкой. Полученные результаты свидетельствуют об эквивалентности оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога Ацеллбия®. Переключение в терапии с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на исходы лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ритуксимаб; биоаналог.

Для ссылки: Насонов Е.Л., Зонова Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510–519.

THE RESULTS OF A PHASE III COMPARATIVE CLINICAL TRIAL OF RITUXIMAB (ACELLBIA® AND MABTHERA®) IN RHEUMATOID ARTHRITIS (THE BIORA STUDY)

Nasonov E.L.^{1,17}, Zonova E.V.², Ivanova O.N.³, Knyazeva L.A.⁴, Mazurov V.I.⁵, Samigullina R.R.⁵, Marusenko I.M.⁶, Nesmeyanova O.B.⁷, Plaksina T.V.⁸, Sizikov A.E.⁹, Krechikova D.G.¹⁰, Petrochenkova N.A.¹¹, Shapovalova Yu.S.¹², Soroka N.S.¹³, Pimanov S.I.¹⁴, Pristrom A.M.¹⁵, Kunder E.V.¹⁵, Chernyaeva E.V.¹⁶, Eremeeva A.V.¹⁶, Ivanov R.A.¹⁶

The article considers the results of an international multicenter randomized clinical trial of the efficacy and safety of the brand-name drug rituximab (MabThera), a monoclonal antibody against CD20 antigen of B cells, and its biosimilar drug (Acellbia®) (the BIORA study) in patients with rheumatoid arthritis (RA) refractory to therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors.

Objective: to provide evidence for the therapeutic equivalence of Acellbia® and MabThera® and also to assess their interchangeability.

Subjects and methods. The trial enrolled adult patients with active seropositive RA, who were randomized into two groups (1:1): 1) the patients who received Acellbia® 1000 mg intravenously on days 1 and 15; 2) those who had MabThera® in a similar way. When RA activity persisted at 24 weeks, there was re-randomization (1:1) with a partial overlap: Group 1 patients were randomized into group AA (the drug of the second therapy cycle was Acellbia®) or Group AM (that was MabThera®), the similar methodology was followed in Group 2 (Groups MM and MA). Throughout the study, the patients received methotrexate at a stable dose of 7.5–25 mg/week and folic acid at a dose of 5 mg/week. The follow-up lasted 48 weeks.

Results and discussion. 24 weeks after treatment initiation, the ACR20 response was observed in 84.1% of the patients in the Acellbia® group (95% CI, 74.75–90.50) and in 87% in the MabThera® group (95% CI, 77.71–92.79%; $p=0.773$), which suggests that the drugs are therapeutically equivalent. In the second phase of the study, the efficiency of therapy remained high; there were no differences in Groups AA/MM, AA/AM and MM/MA. In both phases, the safety profile of the drugs was comparable; the immunogenicity of treatment remained low. The findings suggest that the brand-name MabThera® and its biosimilar drug Acellbia® are equivalent. Switching from the biosimilar drug to the brand-name one and vice versa has no negative impact on treatment outcomes.

Key words: rheumatoid arthritis; rituximab; biosimilar drug.

«1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь;
 *ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия;
 †ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
 ‡115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; §630099, Новосибирск, ул. Серебrenниковская, 42; §394066 Воронеж, Московский проспект, 151; §305007 Курск, ул. Сумская, 45-а; §191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; §185019 Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; §454076 Челябинск, ул. Рововского, 70; §603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; §630047 Новосибирск, ул. Залесского, 2/1; §214025 Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; §214019 Смоленск, ул. Крупской, 28; §454000 Челябинск, ул. Цвиллинга, 41; §220045 Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; §210037 Республика Беларусь, Витебск, ул. Воинов-Интернационалистов, 37; §220013 Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; §198515 Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А; §119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

†V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ‡City Clinical Polyclinic One, Novosibirsk, Russia; §Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; §Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia; §I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; §V.A. Baranov Republican Hospital, Ministry of Health of the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia; §Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; §N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; §Research Institute

For reference: Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):510-519 (In Russ.).
 doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-510-519>

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которое в отсутствие эффективной терапии быстро приводит к инвалидности и уменьшению продолжительности жизни пациентов [1]. Однако в последние годы в лечении РА наметился значительный прогресс. Это связано, во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную, тщательно контролируемую (tight control) терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), в ранней стадии болезни [2, 3]. Во-вторых, с разработкой нового класса противовоспалительных препаратов, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют основные механизмы иммунопатогенеза РА [2, 4]. Это привело к изменению стратегической цели терапии РА — теперь это достижение ремиссии, а не только симптоматическое улучшение и замедление прогрессирования деструкции суставов, как это было еще 10 лет назад [5].

РА — классическое В-клеточное аутоиммунное заболевание [6], наиболее характерным проявлением которого является синтез широкого спектра аутоантител (ревматоидный фактор — РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП и др.), обладающих способностью индуцировать поражение сустава. Кроме того, В-клетки вызывают активацию Т-клеток и синтезируют (или индуцируют синтез) широкого спектра «провоспалительных» цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), лимфотоксина, интерлейкина 6 (ИЛ6) и др., — которые имеют фундаментальное значение в развитии РА [7]. Все это вместе взятое послужило основанием для изучения эффективности препарата ритуксимаб (РТМ; Мабтера, Ф. Хофман-Ля Рош Лтд, Швейцария) — химерных моноклональных антител (мАТ) к CD20 молекуле В-клеток, который с 1997 г. с успехом применяется в медицине для лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а начиная с 2006 г. — РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний [8].

В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский биоаналог Мабтеры®, препарат Ацеллбия®. Полный цикл разработки препарата Ацеллбия®, а также его производство осуществляются на территории Российской Федера-

ции компанией BIOCAD. Напомним, что, согласно современному определению, биоаналог — это «биологический» лекарственный препарат (ГИБП, согласно принятой в России дефиниции), схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с оригинальным биологическим препаратом, выпускаемый в аналогичной лекарственной форме [9]. Рекомендации по доклинической разработке и клиническим исследованиям препаратов — биоаналогов мАТ разработаны ведущими мировыми регулирующими органами, включая Всемирную организацию здравоохранения, Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) и Федеральное агентство по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания США [10–12]. Следует подчеркнуть, что подходы к исследованию биоаналогов имеют ряд важных отличий от подхода к разработке оригинальных ГИБП. В частности, наибольшее внимание уделяется аналитическим исследованиям качества и функциональных характеристик биоаналогов, тогда как доклинические испытания *in vivo* и клинические исследования проводятся в ограниченном объеме. Задача этого этапа — получить доказательство того, что биоаналог, не отличающийся по качеству и биологической активности от оригинального препарата, не отличается от него и по эффективности, безопасности и иммуногенности в гомогенной популяции больных, страдающих соответствующим заболеванием. Важной частью проблемы клинического применения биоаналогов является экстраполяция показаний. Согласно руководству ЕМА, экстраполяция возможна, если доказано отсутствие критических отличий в качестве оригинального и воспроизведенного препаратов, а при использовании по всем показаниям терапевтический эффект препарата реализуется путем одного и того же биологического механизма действия. Примером может служить биоаналог химерных мАТ к ФНО α — инфликсимаб (Ремикейд) — препарат СТ-Р13, который зарегистрирован в Европе по всем показаниям оригинального лекарственного средства на основании данных клинических исследований у больных РА и анкилозирующим спондилитом [12, 13]. Но в случае биоаналога РТМ, когда у онкогематологических больных терапевтический эффект обусловлен деплецией злокачественного клона В-лимфоцитов, а при использовании в лечении РА — в большей степени за счет нарушения процессов презентации антиге-

of Fundamental and Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; ¹⁰Sectional Hospital at the Smolensk Station, OAO «RZhD», Smolensk, Russia; ¹¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia; ¹²Railway Clinical Hospital at the Chelyabinsk Station, OAO «RZhD», Chelyabinsk, Russia; ¹³City Clinical Hospital Nine, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁴Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus; ¹⁵City Clinical Hospital One, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁶SAO «BIOKAD», Saint Petersburg, Russia; ¹⁷Department 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; ²42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099; ³151, Moskovsky Prospekt, Voronezh 394066; ⁴5-a, Sumsкая St., Kursk 305007; ⁵41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ⁶3, Pirogov St., Petrozavodsk, Republic of Karelia 185019; ⁷0, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ⁸190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ⁹2/1, Zalesky St., Novosibirsk 630047; ¹⁰15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025; ¹¹28, Krupskaya St., Smolensk 214019; ¹²41, Tsvilling St., Chelyabinsk 454000; ¹³8, Semashko St., Minsk, Republic of Belarus 220045; ¹⁴37, Soldiers-Internationalists St., Vitebsk, Republic of Belarus 210037; ¹⁵64, Nezavisimost Pr., Minsk, Republic of Belarus 220013; ¹⁶34A, Svyaz St., Strel'nya, Saint Petersburg 198515; ¹⁷8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; sokrat@mail.ru

Contact: Evgeny Nasonov; sokrat@mail.ru

Поступила 07.07.16

на и продукции антител, данных клинического исследования лишь у одной категории больных недостаточно, чтобы сделать вывод о потенциально схожей эффективности и безопасности при этом заболевании. Поэтому после завершения клинического исследования, включившего больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера® и Ацеллбия® [14], было инициировано крупномасштабное сравнительное исследование Ацеллбия® – BIORA (акроним от BIOsimilar of Rituximab in rheumatoid Arthritis) – у больных РА.

Цель исследования – доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога РТМ (Ацеллбия®) и оригинального препарата РТМ (Мабтера®) у больных РА, у которых предшествовавшее применение БПВП и ингибиторов ФНОα было неэффективным. Дополнительно оценивалось влияние «переключения» с Ацеллбия® на Мабтеру® на основные показатели эффективности, безопасности и иммуногенности при РА.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе 21 аккредитованного лечебного центра – в России, Беларуси и Индии. Основанием для проведения исследования являлось официальное разрешение уполномоченного регуляторного органа в сфере здравоохранения, национального комитета по этике и локальных этических комитетов. В исследование включены

подписавшие информированное согласие взрослые больные в возрасте от 18 до 80 лет с диагнозом активного серопозитивного (РФ/АЦЦП) РА (согласно критериям Американской коллегии ревматологов – ACR – 1987 г.) [16]. Активность РА оценивали по индексу DAS28 [16].

Критерии включения: значение индекса DAS28 $\geq 3,2$; число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) ≥ 8 ; уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥ 6 мг/л и/или СОЭ ≥ 28 мм/ч (по Вестергрену); I–III функциональный класс; использование метотрексата (МТ) в дозе 7,5–20 мг/нед; согласие на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего периода участия в исследовании. **Критерии исключения:** IV функциональный класс заболевания; прием препаратов, вызывающих деплетию CD20-положительных клеток, в прошлом; использование до включения в исследование азатиоприна (менее чем за 28 дней) или лефлуномида (менее чем за 8 нед); внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) менее чем за 4 нед до включения в исследование; применение преднизолона в дозе >10 мг/сут; тяжелые сопутствующие заболевания, беременность и кормление грудью, наркомания и алкоголизм, психические заболевания, туберкулез; наличие, в том числе в анамнезе, любых иных заболеваний суставов, выраженных отклонений в гемограмме и/или биохимическом анализе крови и других состояний, которые могли негативно сказаться на безопасности участия больного.

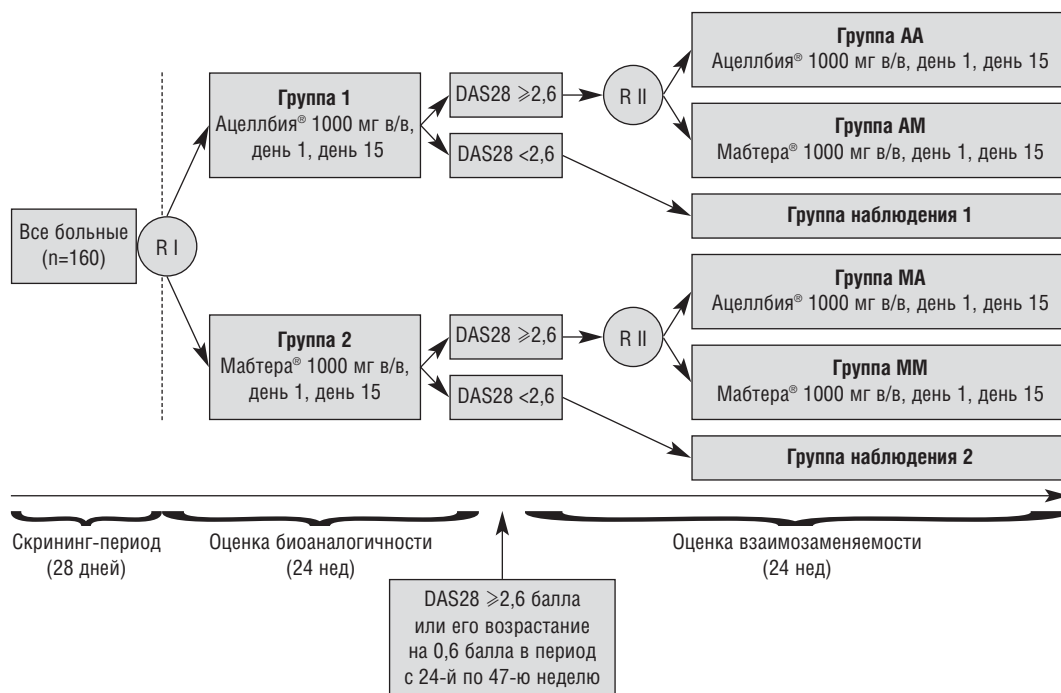


Рис. 1. Графическая схема исследования BIORA

При прохождении процедур периода скрининга пациентов стратифицировали в зависимости от возраста (до 40 лет, 40 лет и старше), варианта течения артрита (АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный РА) и наличия/отсутствия потребности в применении пероральных ГК, после чего рандомизировали в одну из двух групп в соотношении 1:1 (рис. 1). На всем протяжении исследования ни врач, ни пациент не были информированы о том, РТМ какого производителя используется в лечении.

Эффективность терапии оценивали у 160 пациентов, 83 из которых вошли в группу получавших препарат Ацеллбия® и 77 — в группу препарата Мабтера®. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, продолжительности заболевания (в среднем около 7 лет), активности заболевания (табл. 1). Для оценки эффективности терапии использовались критерии ACR/Европейской антиревматической лиги (EULAR) [16] и 20%, 50% и 70% улучшения ACR (ACR20/50/70) [17].

В течение всего периода исследования пациенты получали МТ в стабильной дозе от 7,5 до 20 мг/нед. Через 6 мес у всех больных оценивали эффективность терапии по индексу DAS28. Начиная с 24-й недели участия в исследовании при сохранении активности артрита (индекс DAS28 $\geq 2,6$ балла или его возрастание на 0,6 балла и более с момента предыдущего обследования), пациенту назначали повторный курс терапии РТМ. При этом производился частичный перекрест путем повторной рандомизации (см. рис. 1). Если обострение РА развивалось в период с 25-й по 47-ю неделю от момента рандомизации, пациенту также назначали повторный курс терапии РТМ. Пациентов, у которых на 24-й неделе от момента первоначальной рандомизации регистрировалась ремиссия РА по DAS28 ($\leq 2,6$ балла), наблюдали в течение последующих 24 нед. В случае развития обострения пациент был повторно рандомизирован и получал второй курс терапии РТМ с последующим 6-месячным наблюдением.

Гипотеза о терапевтической эквивалентности препаратов считалась подтвержденной в случае, если граница рассчитанного 95% доверительного интервала (ДИ) для отношения доли пациентов в группе препарата Ацеллбия® к доле пациентов в группе препарата Мабтера®, достигших ACR20 на 24-й неделе лечения, не выходила за пределы предустановленной границы эквивалентности (δ), равной 20% (0,20).

Безопасность терапии охарактеризована по частоте нежелательных реакций (НР), в том числе серьезных, иммуногенность — по частоте появления связывающих и нейтрализующих антител к РТМ в сыворотке больных методами твердофазного иммуноферментного анализа в линейном диапазоне концентрации связывающих антител к РТМ от 7,8 до 250 нг/мл и методом комплемент-зависимой цитотоксичности в культуре клеток WIL2-S (линия В-лимфоцитов) соответственно.

Интерпретация результатов произведена с помощью стандартных статистических методов при использовании пакета программ Statistica 10.0.

Результаты

Эффективность

Через 24 нед после начала лечения улучшение по ACR20 отмечено в группе препарата Ацеллбия® у 84,1% (95% ДИ 74,75–90,50%) и в группе препарата Мабтера® у 87% (95% ДИ 77,71–92,79%; $p=0,773$; рис. 2). Границы рассчитанного 95% ДИ [–13,95 и 8,74%] находятся в пределах установленной границы терапевтической эквивалентности ($\delta=0,20$), что подтверждает основную гипотезу исследования. Не отмечено различий в эффективности лечения по критериям ACR50 и ACR70. Так, эффект по ACR50 зарегистрирован у 55,8% пациентов в группе препарата Мабтера® и 54,4% пациентов группы Ацеллбии® ($p=0,786$), а по ACR70 — в 35,1 и 29,3% случаев соответственно ($p=0,540$). Улучшение, соответствующее критериям ремиссии (ACR/EULAR), зафиксировано у 14% пациентов обеих групп.

Таблица 1 Характеристики пациентов с РА, включенных в исследование (анализ эффективности)

Показатель	Группа		p
	Ацеллбия® (n=83)	Мабтера® (n=77)	
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [5,0; 11,0]	7,0 [4,0; 11,0]	0,824 ¹
РА у близких родственников, n (%)	5 (6,0)	4 (5,2)	1,00 ³
Другие аутоиммунные заболевания у родственников, n (%)	1 (1,2)	0	1,00 ³
Счет болезненных суставов (из 68), Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,0 [18,0; 32,0]	24,0 [18,0; 31,0]	0,559 ¹
ЧПС (из 66), Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,0 [10,0; 20,0]	15,0 [12,0; 22,0]	0,250 ¹
Оценка боли пациентом по ВАШ, мм, среднее $\pm$ СО	62,3 $\pm$ 19,3	61,7 $\pm$ 17,7	0,913 ⁴
Оценка активности пациентом по ВАШ, мм, среднее $\pm$ СО	62,3 $\pm$ 18,2	63,8 $\pm$ 17,5	0,673 ⁴
Оценка активности врачом по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 70,0]	60,0 [50,0; 70,0]	0,701 ¹
DAS28(ESR), баллы, среднее $\pm$ СО	6,4 $\pm$ 0,8	6,6 $\pm$ 0,75	0,492 ⁴
DAS28(CRP), баллы, среднее $\pm$ СО	6,0 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 0,7	0,853 ⁴
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36,0 [24,0; 45,0]	34,0 [28,0; 45,0]	0,944 ¹
Число пациентов, положительных по АЦЦП (уровень >20 Ед/мл), n (%)	69 (83,1)	61 (79,2)	0,667 ²
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	155,4 [42,3; 322,2]	200,0 [39,9; 347,0]	0,695 ¹
Уровень СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,0 [7,3; 36,0]	13,7 [8,4; 36,1]	0,579 ¹
РФ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [28,7; 131,4]	82,1 [29,1; 170,7]	0,264 ¹
Системные проявления артрита в группе в целом, n (%)	7 (8,4)	7 (9,1)	0,894 ²

Примечание. Ме — медиана, СО — стандартное отклонение, ¹ — двусторонний критерий Манна–Уитни; ² — критерий Пирсона с поправкой Йейтса; ³ — критерий Фишера; ⁴ — двусторонний критерий Стьюдента.

Как уже отмечалось, основной задачей второго этапа исследования было изучение влияния «переключения» пациентов, ранее получавших лечение препаратом Мабтера®, на Ацеллбию®, и наоборот, на основные показатели эффективности, безопасности и иммуногенности терапии. В исследуемую группу вошли 106 пациентов, 52 из которых получали препарат Ацеллбия® и 54 — препарат Мабтера®. Были выделены следующие группы пациентов:

- **группа ММ** — пациенты, получавшие препарат Мабтера® на первом и втором этапах исследования (n=26);
- **группа МА** — пациенты, получавшие на первом этапе препарат Мабтера®, на втором этапе — препарат Ацеллбия® (n=27);
- **группа АА** — пациенты, получавшие препарат Ацеллбия® на первом и втором этапах исследования (n=25);
- **группа АМ** — пациенты, получавшие на первом этапе препарат Ацеллбия®, на втором этапе — препарат Мабтера® (n=28).

Сравнение каждой конечной точки осуществлялось в парах: группа ММ и группа АА, группа ММ и группа МА, группа АА и группа АМ. Через 24 нед после повторного курса терапии РТМ (т. е. на 48-й неделе исследования) более чем у 1/3 больных во всех парах отмечен эффект по ACR70: 34,6 и 40% в группах ММ и АА (p=0,914); 34,6 и 20,7% в группах ММ и МА (p=0,779), 40 и 39,3% в группах АА и АМ соответственно (p=0,819, рис. 3). Во всех парах была достигнута сопоставимая частота эффекта по ACR50: 61,5 и 52% в группах ММ и АА (p=0,686); 61,5 и 51,9% в группах ММ и МА (p=0,664); 52 и 64,3% в группах АА и АМ (p=0,229). Динамика эффективности по ACR20/50/70 вплоть до окончания исследования в сравниваемых группах не различалась (p>0,05 при парном межгрупповом сравнении во всех оцениваемых временных точках). Таким образом, эти предварительные результаты свидетельствуют о потенциальной взаимозаменяемости оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога — препарата Ацеллбия®.

Фармакокинетика

Ввиду того что равновесная концентрация РТМ при внутривенном введении обычно достигается лишь после пятой инфузии, в рамках настоящего клинического исследования проводилась оценка фармакокинетики исследуемых препаратов после однократного введения: после первой инфузии первого курса терапии и после первой инфузии второго курса терапии. Забор крови для исследования фармакокинетики в обоих случаях выполнялся на протяжении 336 ч после инфузии. На рис. 4 и 5 приведена динамика концентраций РТМ после введения препаратов Ацеллбия® и Мабтера®. Как видно из рис. 4, концентрации Мабтеры® и Ацеллбии® после внутривенной инфузии препаратов меняются аналогичным образом. После однократного введения исследуемых препаратов в рамках первого курса терапии AUC_(0–336) составили 57 470,865 [35 361,963; 74 449,429] (мкг/мл) • ч для Ацеллбии® и 59 463,693 [42 028,917; 79 107,016] (мкг/мл) • ч для Мабтеры® (p>0,05). Максимальные концентрации МАТ к CD20 в сыворотке (C_{max}) после инфузии Ацеллбии® и Мабтеры® составили 367,668 [266,976; 536,240] и 378,800 [305,76; 497,280] мкг/мл соответственно

(см. рис. 4). На основании полученных данных выполнен статистический анализ эквивалентности фармакокинетических показателей препаратов путем расчета 90% ДИ для отношений AUC_(0–336) и C_{max} препарата Ацеллбия® к AUC_(0–336) и C_{max} препарата Мабтера®. Согласно правилу доказательства биоэквивалентности [14], исследуемые препараты признаются эквивалентными друг другу по фармакокинетике в случае, если рассчитанный ДИ для соотношения средних геометрических значений указанных показателей находится в пределах 80–125%. 90% ДИ для отношения средних геометрических (разности логарифмированных значений) AUC_(0–336) препарата Ацеллбия® к AUC_(0–336) препарата Мабтера® составил 80,49–101,6%, аналогичный показатель для C_{max} — 86,6–117,2%. Полученные интервалы находятся в требуемом диапазоне значений и подтверждают гипотезу об эквивалентности фармакокинетики исследуемых препаратов. Во втором периоде исследования (недели 24–48) анализ фармакокинетики выполнялся в тех группах пациентов, в которых было произведено повторное введение исследуемых препаратов. В данном случае, так же как и в первом периоде исследования, различий между группами не обнаруживалось (см. рис. 5).

Фармакодинамика

Оценка фармакодинамического действия РТМ осуществлялась путем определения абсолютного числа CD20- и CD19-положительных В-клеток в периферической крови пациентов методом проточной цитофлуорометрии. Возможность токсического действия исследуемых препаратов в отношении других типов клеток контролировалась по уровню CD3-положительных клеток. Установлено, что

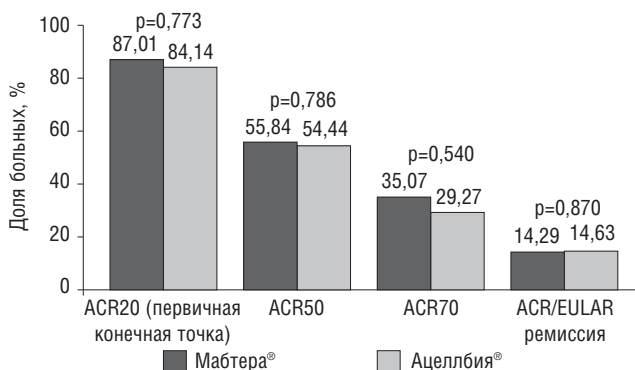


Рис. 2. Сравнительная эффективность препаратов Ацеллбия® и Мабтера® через 24 нед лечения

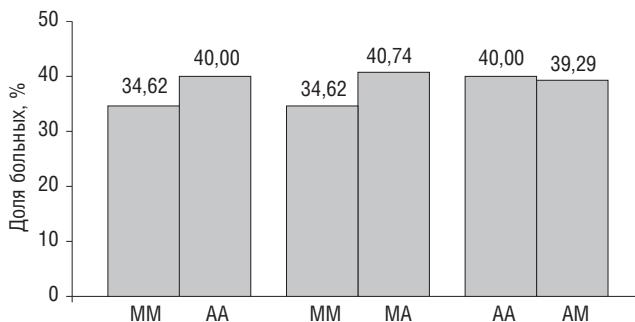


Рис. 3. Частота наступления эффекта ACR70 к 48-й неделе исследования

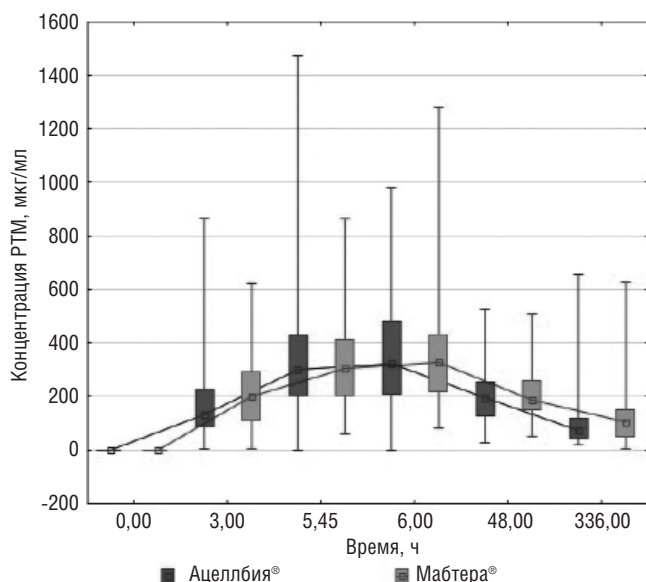


Рис. 4. Динамика концентраций РТМ в крови пациентов после однократного введения препаратов Ацеллбия® и Мабтера® на первом этапе исследования

однократная инфузия РТМ вызывает быструю и выраженную деплецию В-клеток у подавляющего большинства больных (рис. 6 и 7). Уровень CD3-положительных клеток достоверно не изменялся.

Безопасность

Оба препарата продемонстрировали благоприятные профили безопасности и переносимости и не различались по частоте и спектру НР. В целом, НР были зарегистрированы у 54 (59,3%) пациентов в группе препарата Ацеллбия® и у 46 (54,1%) пациентов в группе препарата Мабтера®. На протяжении всего периода наблюдения летальных исходов зарегистрировано не было. Спектр НР соответствовал данным литературы, касающимся безопасности оригинального препарата РТМ (Мабтера®) [8]. На первом этапе две серьезные НР были отмечены только у одной пациент-

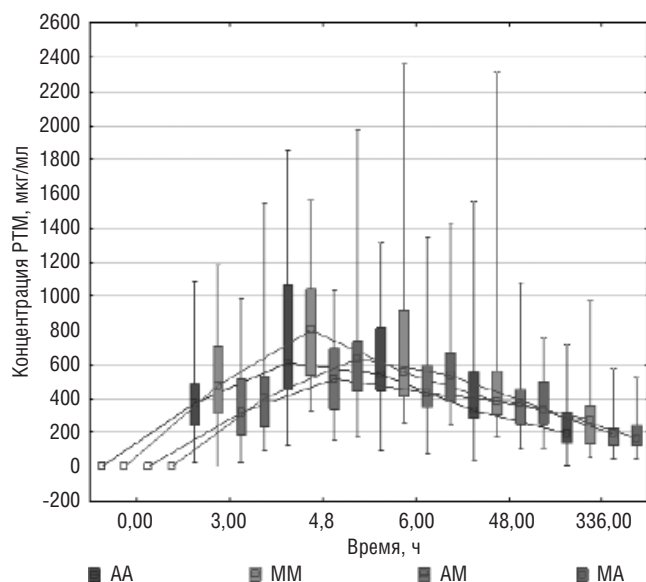


Рис. 5. Динамика концентраций РТМ в крови пациентов после однократного введения препаратов Ацеллбия® (группы AA и МА) и Мабтера® (группы MM и AM) на втором этапе исследования

ки в группе Мабтеры®. Через 2 мес после последнего введения препарата у пациентки развился инфаркт миокарда (ИМ), в связи с чем она была госпитализирована, а через 4 дня после выписки имела место повторная госпитализация в связи с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Связь с исследуемой терапией была расценена как «возможная». На первом этапе исследования прерывание лечения (с последующим досрочным выбыванием пациентов) вследствие развития НР, в том числе серьезных, имело место у 3 (3,3%) пациентов в группе Ацеллбии® и 4 (3,5%) пациентов в группе препарата Мабтера® ($p > 0,05$). В группе препарата Ацеллбия® причинами выбывания пациентов из исследования были инфузионные реакции, а в группе препарата сравнения — инфузионная реакция ($n=1$), левосторонний плеврит ($n=1$), ТЭЛА и острый ИМ ($n=1$), тяжелый опоясывающий герпес ($n=1$).

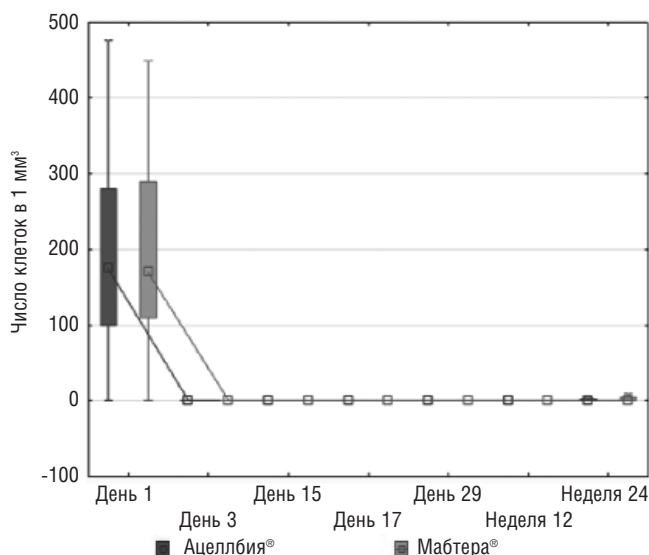


Рис. 6. Динамическое изменение абсолютного числа CD20-положительных клеток в течение первого полугодия лечения

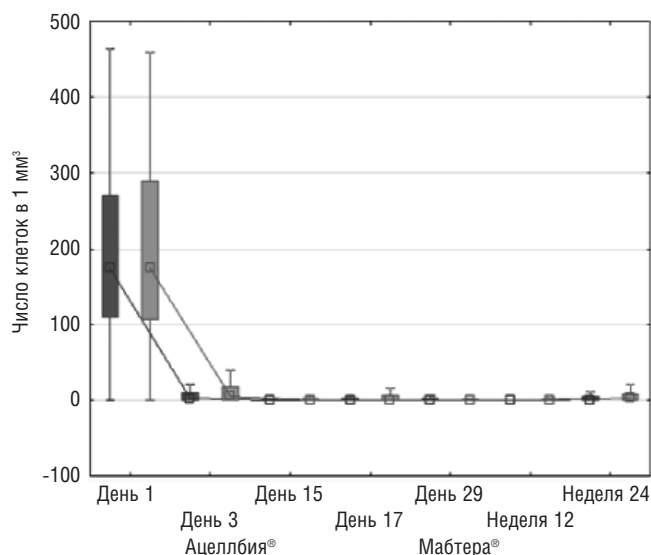


Рис. 7. Динамическое изменение абсолютного числа CD19-положительных клеток в течение первого полугодия лечения

Все инфузионные реакции (три в группе препарата Ацеллбия®, две из которых послужили причиной отмены лечения, и одна в группе препарата Мабтера®), повлекшие досрочное выбывание пациентов из исследования, развивались после первого введения препарата во время визита 1. Только у одного пациента (группа Ацеллбия®) инфузионная реакция, по мнению исследователей, была связана с исследуемой терапией. Спектр зарегистрированных на первом этапе тяжелых НР представлен в табл. 2. Детальная характеристика инфузионных реакций, частота и спектр которых в сравниваемых группах не различались, суммированы в табл. 3.

В ходе второго этапа исследования какие-либо НР зарегистрированы у 11 (40,7%) пациентов группы АА, у 20 (62,5%) в группе АМ, у 11 (42,3%) в группе ММ, у 16 (57,1%) пациентов в группе МА. Большинство из перечисленных НР проявлялись умеренной отрицательной динамикой отдельных лабораторных показателей, чаще всего это были гематологические нарушения (нейтропения, лейкопения, лимфопения, анемия и тромбоцитопения). Реже регистрировались отклонения ряда биохимических показателей: гипергликемия, повышение уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Наиболее частым НР на втором этапе была анемия, другие НР регистрировались в виде единичных

случаев. Отмена лечения с последующим досрочным выбыванием вследствие НР в ходе второго этапа имела место у одной пациентки из группы АА, у которой во время визита «Неделя 44» был диагностирован рак молочной железы. Серьезное НР (не связанное с терапией) зарегистрировано у одной пациентки группы АА, которая погибла вследствие дорожно-транспортного происшествия. НР, возникших во время инфузии препаратов или непосредственно после завершения их введения, включая инфузионные реакции, на втором этапе исследования зарегистрировано не было.

Иммуногенность

Оценка иммуногенности осуществлялась путем исследования сывороток больных на предмет выявления антител к РТМ, обладающих связывающей или нейтрализующей активностью. На первом этапе исследования было выявлено 3 (3,6%) случая появления связывающих антител к РТМ в группе препарата Ацеллбия® и 7 (8,8%) случаев в группе препарата Мабтера® ($p>0,05$). Ни в одном из случаев антитела не обладали нейтрализующей активностью. Все больные, за исключением одного пациента группы препарата Мабтера®, которые были позитивны в отношении связывающих антител, к 24-й неделе достигли 20% улучшения по критериям АСР, т. е. нали-

Таблица 2 Частота тяжелых НР в группах пациентов с РА на первом этапе исследования (n=176), n (%)

НР	Группа		Всего (n=176)
	Ацеллбия® (n=91)	Мабтера® (n=85)	
НР 3–4-й степени	11 (12,09)	11 (12,94)	22 (12,5)
Связанные с препаратом НР 3–4-й степени	3 (3,30)	2 (2,35)	5 (2,84)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Нейтропения:			
3-й степени	3 (3,30)	0	3 (1,7)
4-й степени	1 (1,10)	0	1 (0,57)
Лимфопения (3-й степени)	2 (2,20)	1 (1,18)	3 (1,7)
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>			
Гипергликемия (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
Гипогликемия (3-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Повышение уровня АЛТ (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>			
Левосторонняя лобулярная пневмония (3-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
Гастроэнтерит (3-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
ТЭЛА (4-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
Артериальная гипертензия (3-й степени)	2 (2,20)	4 (4,71)	6 (3,4)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
Острый ИМ (4-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			
Аллергическая реакция в виде зуда, заложенности носа, дыхательной недостаточности (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
Операция по поводу катаракты правого глаза (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
<i>Инфузионные реакции</i>			
3-й степени	0	1 (1,18)	1 (0,57)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза

Таблица 3 Инфузионные реакции в группах пациентов с РА на первом этапе исследования, n (%)

НР	Группа		Всего (n=176)
	Ацеллбия® (n=91)	Мабтера® (n=85)	
Общая частота инфузионных реакций	13 (14,29)	16 (18,8)	29 (16,5)
Общая частота инфузионных реакций 3–4-й степени	0	1 (1,18)	1 (0,57)
Инфузионные реакции:			
артериальная гипертензия	5 (5,50)	12 (14,12)	17 (9,65)
аллергические реакции	3 (3,30)	1 (1,18)	4 (2,27)
аллергическая реакция в виде зуда, заложенности носа, дыхательной недостаточности (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
системная аллергическая реакция (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
аллергическая реакция (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
аллергическая реакция в виде зуда, заложенности носа, дыхательной недостаточности, боли в горле (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
сыпь	2 (2,20)	1 (1,18)	3 (1,7)
петехиально-папулезная сыпь на лице, шее, ушах (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
уртикарная сыпь (2-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
сыпь на коже (2-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
озноб (1-й степени)	1 (1,10)	1 (1,18)	2 (1,13)
жажда во время инфузии (1-й степени)	1 (1,10)	1 (1,18)	2 (1,13)
желудочковая экстрасистолия (2-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
слабость	0	1 (1,18)	1 (0,57)
горечь во рту	0	1 (1,18)	1 (0,57)
зуд кожи (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)

чие антител не влияло на эффективность терапии. Во втором периоде исследования связывающие антитела обнаружены лишь у одного пациента группы АА, у которого к моменту окончания участия в исследовании также был зарегистрирован «положительный ответ» по критерию ACR20. Таким образом, установлены низкая иммуногенность препарата Ацеллбия®, сходная с таковой препарата Мабтера®, и отсутствие негативного влияния на этот параметр при «переключении» терапии с одного препарата на другой.

Обсуждение

Проблема качественного воспроизведения крупных белковых молекул является одной из наиболее актуальных как для фармацевтической промышленности, так и для медицинской науки в целом [12]. Эффективность и безопасность подобных лекарственных средств зависят от минимальных молекулярных различий в строении биоаналога и оригинального препарата. Известно, что получить эукариотическую клеточную линию-производитель оригинального лекарственного препарата, в принципе невозможно. Именно поэтому, говоря о биоаналогах, корректно использовать термин «схожесть» или «аналогичность», но не «идентичность», что определяет осторожность в отношении терапевтических эффектов такого препарата при его использовании у человека. В данном случае единственно верным подходом является тщательный поэтапный поиск различий между оригинальным препаратом и биоаналогом, начинающийся со сравнения молекулярных характеристик и завершающийся оценкой эффективности и безопасности у больных с определенным заболеванием.

В статье впервые суммированы результаты годичного наблюдения за больными РА, получавшими лечение

биоаналогом РТМ, а также данные непосредственного сравнения с оригинальным препаратом Мабтера®, полученные в ходе контролируемого рандомизированного международного клинического исследования III фазы. Показано, что прямым эффектом обоих препаратов является деплеция В-лимфоцитов, развивающаяся в течение первой недели после однократной инфузии и сохраняющаяся в большинстве случаев более 6 мес с момента первого введения препарата. Принципиально важное значение имеют полученные данные о том, что лечение препаратом Ацеллбия® (как и препаратом Мабтера®) характеризуется высокой частотой развития эффекта, соответствующего критериям ACR20, который был выше, чем в предыдущих исследованиях эффективности РТМ при РА (табл. 4). Следует, однако, подчеркнуть, что в это исследование (фаза III) были включены более тяжелые пациенты, у которых продолжительность заболевания составила более 5 лет и имели место большее число болезненных и припухших суставов, среднее значение индекса DAS28 (около 7) и резистентность к нескольким ингибиторам ФНОα.

Несмотря на то что во втором периоде исследования пациенты с сохраняющейся активностью РА подвергались частичному перекресту с целью оценки взаимозаменяемости оригинального препарата и биоаналога, к концу наблюдения эффективность терапии оставалась высокой (около 80%), при этом различий между группами не обнаружено.

Оценка такого важного для препаратов мАТ параметра, как иммуногенность, проводилась на протяжении года; это позволило установить, что использование препарата Ацеллбия® или препарата Мабтера® характеризуется низкой частотой образования антител к РТМ. Этот факт может быть обусловлен природой исследуемого препарата, поскольку РТМ вызывает деплецию зрелых В-лимфоци-

Таблица 4 Эффективность РТМ (Мабтера®) у больных РА по данным регистрационных исследований

Авторы (исследование)	Лечение	Число больных	ACR20		ACR50		ACR70	
			6 мес, %	12 мес, %	6 мес, %	12 мес, %	6 мес, %	12 мес, %
J.C. Edwards и соавт. [18]	РТМ 2 × 1000 мг	40	65	33	33	15	15	10
	РТМ 2 × 1000 мг+ циклофосфамид	41	76	49	41	27	15	10
	РТМ 2 × 1000 мг + МТ	40	73	65	43	35	23	15
	МТ	40	38	20	13	3	5	0
P. Emery и соавт. [19] (DANCER)	РТМ (2 × 500 мг, 2 × 500 мг) + МТ	124	55	67	33	42	13	20
	РТМ (2 × 1000 мг, 2 × 1000 мг) + МТ	192	54	59	34	36	20	17
	Плацебо + МТ	149	28	45	13	20	5	8
S.B. Cohen и соавт. [20] (REFLEX)	РТМ (2 × 1000 мг, 2 × 1000 мг) + МТ	311	51	51	27	34	12	14
	Плацебо+МТ	209	18	33	5	5	1	4
A. Rubbert-Roth и соавт. [21] (MIRROR)	РТМ (2 × 500 мг, 2 × 500 мг) + МТ	134	–	64	–	39	–	20
	РТМ (2 × 500 мг, 2 × 1000 мг) + МТ	119	–	65	–	39	–	19
	РТМ (2 × 1000 мг, 2 × 1000 мг) + МТ	93	–	68	–	48	–	23

тов, тем самым истощая пул плазматических клеток, ответственных за синтез антител, что на фоне иммуносупрессивного действия МТ приводит к угнетению процесса антителообразования [8]. Так, например, A. Devoel и соавт. [22] выявили антитела к РТМ в сыворотках 10% пациентов с РА на протяжении года наблюдения. Однако обнаружение антител к РТМ не влияло на эффективность терапии и выраженность деплеции CD19+ В-клеток. Примечательно, что в недавних исследованиях было показано: МТ обладает способностью индуцировать иммунную толерантность к антигенам, связанную не с деплецией В-клеток, а со специфической экспансией В-клеток, синтезирующих ИЛ10 и трансформирующий фактор роста β, экспрессирующих Foxp3, т. е. индуцирует образование регуляторных В-клеток [23]. Материалы регистрационного исследования препарата Ацеллбия® у больных лимфомой в режиме монотерапии также свидетельствуют о низкой иммуногенности этого препарата [14].

Всесторонний анализ безопасности свидетельствует об отсутствии различий в профиле НР при применении

Ацеллбии® по сравнению с Мабтерой®, даже при замене одного препарата на другой.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о благоприятном опыте применения препарата Ацеллбия® у больных РА, отсутствии различий в фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности по сравнению с препаратом Мабтера® и о возможности его использования не только при онкогематологических заболеваниях, но и при РА, а возможно, и других аутоиммунных ревматических заболеваниях.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов

Авторы Иванов Р.А., Черняева Е.В. и Еремеева А.В. являются сотрудниками компании BIOCAD.

Информация о спонсорстве

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 852 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2008. P. 852].
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016. doi: 10.1016/S140-6736(16)30173-7
- Насонов ЕЛ. Проблемы ревматоидного артрита в XXI столетии. Вестник РАН. 2015;85:744-54 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis in the XXI century. *Vestnik RAN*. 2015;85:744-54 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Dorner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:246-52. doi: 10.1097/00002281-200305000-00011
- Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:307-15. doi: 10.1097/BOR.9b013e3283369cb8
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.].
- World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization (2009) Guidelines on evaluation of similar biotechnological products (SBPs). World Health Organization. Available from: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL_2010.pdf. Accessed 25 June 2015.
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2014). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Accessed 25 July 2015.

11. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2015) Guidance for industry: scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>. Accessed 25 June 2015.
12. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:713-24. doi: 10.1038/nrrheum.2015.110
13. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicad. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm494227.htm>. Accessed 6 April 2016.
14. Капланов КД, Зарицкий АЮ, Алексеев СМ и др. Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. Современная онкология. 2014;16:38-44 [Kaplanov CD, Zaritskii AY, Alekseev SM, et al. Beginning of an era of application of biosimilars of monoclonal antibodies in oncology: Current international recommendations and findings of the first Russian biosimilars rituximab in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Sovremennaya Onkologiya*. 2014;16:38-44 (In Russ.)].
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
16. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Amer*. 2009;35:745-57, vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.10.001
17. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ, and the Cooperative Systematic Studies Of Rheumatic Disease Group. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the finding in patients treated with placebo. *Arthritis Rheum*. 1990;33:477-84. doi: 10.1002/art.1780330403
18. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572-81. doi: 10.1056/NEJMoa032534
19. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi: 10.1002/art.21778
20. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806. doi: 10.1002/art.22025
21. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al; MIRROR Trial Investigators. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
22. Denoel A, Dieude P, Chollet-Martin S, Grootenboer-Mignot S. Immunogenicity of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: A kinetic analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:720. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4232
23. Joly MS, Martin RP, Mitra-Kaushik S, et al. Transient low-dose methotrexate generates B regulatory cells that mediate antigen-specific tolerance to α -glucosidase. *J Immunol*. 2014;193:3947-58. doi: 10.4049/jimmunol.1303326. Epub 2014 Sep 10.

Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС)

Асеева Е.А.¹, Дубиков А.И.², Левашева Л.А.², Койлубаева Г.М.³, Джетыбаева М.К.³, Эралиева В.Т.³, Каримова Э.Р.³, Исаева Б.Г.⁴, Калыкова М.Б.⁴, Сапарбаева М.М.⁴, Исаева С. М.⁴, Омарбекова Ж.И.⁴, Соловьева Е.С.¹, Решетняк Т.М.¹, Ключкина Н.Г.⁵, Попкова Т.В.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, Матянова Е.В.¹, Цанян М.Э.¹, Меснякина А.А.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, Соловьев С.К.¹, Насонов Е.Л.^{1,5}

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

²ФГБОУ ВО

«Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Минздрава России,

кафедра

ревматологии,

Владивосток, Россия;

³Национальный центр кардиологии и терапии им. академика

М. Миррахимова,

Бишкек, Кыргызская

Республика; ⁴РГП

«Казахский

национальный

медицинский

университет

им. С.Д. Асфендиярова»

Минздрава Республики

Казахстан, кафедра

амбулаторно-

поликлинической

терапии, Алматы,

Республика Казахстан;

⁵ФГБОУ ВО «Первый

Московский

государственный

медицинский

университет

им. И.М. Сеченова»

Минздрава России,

кафедра ревматологии

Института

профессионального

образования, Москва,

Россия

¹115522 Москва,

Каширское шоссе, 34А;

²690002 Владивосток,

проспект Острякова, 2;

³720040 Кыргызстан,

В статье представлены данные международных регистров и когортных исследований по системной красной волчанке (СКВ). Обосновываются цель и задачи межнационального регистра пациентов с СКВ, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС), который стартовал в 2012 г. и объединил ведущие ревматологические центры Российской Федерации (ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, кафедра ревматологии Тихоокеанского государственного медицинского университета), Казахстана (кафедра ревматологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова) и Кыргызстана (Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова), в которых преимущественно и концентрируются пациенты с острым течением этого заболевания. Приведены первые данные регистра.

Ключевые слова: системная красная волчанка; регистр пациентов с системной красной волчанкой; когорта пациентов с системной красной волчанкой.

Для ссылки: Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА и др. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):520–526.

THE REGISTRY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS, A EURASIAN COHORT (RENAISSANCE)

Aseeva E.A.¹, Dubikov A.I.², Levasheva L.A.², Koylubayeva G.M.³, Dzhetibaeva M.K.³, Eralieva V.T.³, Karimova E.R.³, Isaeva B.G.⁴, Kalykova M.B.⁴, Saparbaeva M.M.⁴, Isaeva S.M.⁴, Omarbekova Zh.I.⁴, Solovyeva E.S.¹, Reshetnyak T.M.¹, Klyukvina N.G.⁵, Popkova T.V.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, Matyanova E.V.¹, Tsanyan M.E.¹, Mesnyakina A.A.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, Solovyev S.K.¹, Nasonov E.L.^{1,5}

The article presents the data of international registries and cohort studies of systemic lupus erythematosus (SLE). It justifies the purpose and objectives of the international registry of SLE patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE), which was launched in 2012 and amalgamated the leading rheumatology centers of the Russian Federation (V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Department of Rheumatology, Pacific State Medical University), Kazakhstan (Department of Rheumatology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University), and Kyrgyzstan (Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy), which mainly concentrate patients with the acute course of this disease. The first data of the registry are given.

Key words: systemic lupus erythematosus; registry of patients with systemic lupus erythematosus; a cohort of patients with systemic lupus erythematosus.

For reference: Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):520–526 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-520-526>

Системная красная волчанка (СКВ) в настоящее время остается одним из наиболее загадочных и сложных для диагностики и терапии заболеваний. Несмотря на огромные достижения последних десятилетий, в результате которых 10-летняя выживаемость увеличилась более чем в два раза, смертность при СКВ превышает популяционную в несколько раз [1–3]. По данным большинства исследований, основными причинами высокой летальности являются активность СКВ, инфекции и развитие необратимых повреждений (НП) жизненно важных органов [4, 5].

Стратегическими целями исследований по СКВ являются увеличение продолжительности жизни, снижение риска развития органных НП, прогнозирование обост-

рений, выбор метода адекватной терапии и в конечном счете достижение длительной ремиссии и высокого качества жизни. Для решения этих задач современная ревматология использует несколько надежных инструментов:

- новые классификационные критерии СКВ [6];
- валидированные индексы активности [7–11] и НП органов [12], опросники качества жизни [13–18];
- международные рекомендации по мониторингу и лечению СКВ [8–11, 19];
- генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [20, 21];
- международные и национальные регистры больных СКВ [1–5, 9, 22–44].

Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; *050012 Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе Би, 88; **119991 Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; ³Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ⁴Department of Outpatient Therapy, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan; ⁵Department 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; ², Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002; ³, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ⁴88, Tole Bi St., Almaty 050012, Republic of Kazakhstan; ⁵8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Contact: Elena Aseeva; eaasseeva@mail.ru

Поступила 04.06.16

В Российской Федерации с помощью регистров проводится изучение особенностей течения и терапии ревматических заболеваний. Так, первый регистр состоял из больных РА, получающих терапию ритуксимабом (РТМ), и был создан в 2007 г. под эгидой Ассоциации ревматологов России. Он объединил 62 крупных ревматологических центра в разных регионах Российской Федерации [45]. С 2009 г. российские ревматологи принимают активное участие в работе международного регистра по изучению РТМ при РА — CERERRA. Российский регистр ARBITER в настоящее время по количеству включенных больных РА, получивших курсовое лечение РТМ, занимает лидирующее место среди 12 стран-участников [46].

В последние годы значительно возрос интерес к изучению больших когорт и регистров больных СКВ. Такие исследования позволяют выявить взаимосвязь пола, возраста, этнической принадлежности с особенностями дебюта и дальнейшего течения СКВ, охарактеризовать субтипы болезни, причины развития органных НП, эффективность и безопасность различных терапевтических программ, определить роль и место новых инновационных методов лечения, оптимизировать методы ранней диагностики и прогнозирования исходов СКВ [23, 34, 47, 48].

В связи с этим ведущие ревматологические центры Российской Федерации (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, кафедра ревматологии Тихоокеанского государственного медицинского университета), Казахстана (кафедра ревматологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Ассоциация ревматологов Казахстана) и Кыргызстана (Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова), в которых преимущественно и концентрируются пациенты с острым течением заболевания, объединились с целью создания международного регистра пациентов с СКВ, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС).

Цель исследования — изучить современные аспекты диагностики, течения, терапии и мониторинга больных с СКВ в России, Казахстане и Кыргызстане в период с 2012 по 2018 г.

Задачи исследования:

1. Изучить демографические и социальные особенности больных СКВ.
2. Провести сравнительное изучение вариантов течения СКВ с использованием индексов активности СКВ SLEDAI-2K, BILAG 2004.
3. Изучить частоту, тяжесть и предикторы обострений СКВ с использованием индекса SFI.
4. Проанализировать исходы СКВ в зависимости от дебюта, варианта течения, частоты и тяжести обострений и проводимой терапии.

5. Разработать и адаптировать для клинической практики определение «ремиссии» как одного из вариантов исхода заболевания.

6. Изучить клиничко-иммунологические и морфологические ассоциации и их взаимосвязь с течением и исходами СКВ.

7. Исследовать спектр программ лечения СКВ, их обоснованность, эффективность и безопасность.

8. Адаптировать и внедрить в практику соответствующих учреждений современную оценку НП органов с использованием индекса повреждения SLICC/ACR.

9. Изучить частоту и факторы риска развития коморбидных состояний.

10. Изучить качество жизни больных СКВ и его корреляции с течением, активностью, терапией, индексом повреждения, шкалами усталости и депрессии, с использованием индексов LupusQoL, SF-36, Facit и HADS.

11. Провести сравнительное исследование когорт пациентов с СКВ России, Казахстана и Кыргызстана.

12. Оценить эффективность и безопасность современной терапии СКВ.

Ожидаемые результаты — на основании проведенной работы будут подготовлены современные рекомендации по диагностике, терапии и мониторингу СКВ

Предварительные результаты

В настоящее время в исследование включен 231 пациент с СКВ, последовательно госпитализированный в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

В этой группе было 209 женщин, причем 13% из них имели беременность на разных сроках, средний возраст составил $34,9 \pm 11,1$ года, длительность заболевания варьировала от 1 до 444 мес; 52% пациентов проживали в Москве и Московской области, 48% — поступили из различных регионов России, а также из Армении и Казахстана (см. рисунок).

Причинами госпитализаций пациентов были: необходимость уточнения диагноза и подбора адекватной состоянию терапии, включая оказание высокотехнологической медицинской помощи (применение высоких доз глюкокортикоидов — ГК, цитостатиков и ГИБП), в связи с отсутствием возможности ее получения по месту жительства.

Социальная характеристика: 134 (58%) пациента на момент госпитализации в клинику состояли в браке, у 121 (52%) имелись дети, 112 (48%) получили высшее образование и только 108 (47%) имели постоянную работу (табл. 1).

Диагностика СКВ: в течение первого года болезни диагноз СКВ был верифицирован только у 133 (58%) больных, через 1,5–2 года от начала заболевания — у 35 (15%), через 3 года — у 16 (7%), через 4–5 лет — у 16 (7%). У 31

(13%) пациента диагноз СКВ был установлен в более поздние сроки. В последней подгруппе отмечались хроническое по началу течение заболевания (по В.А. Насоновой) и дебют СКВ с антифосфолипидного синдрома (АФС) или поражения суставов.

В течение первого месяца болезни СКВ была диагностирована у 55 (24%) пациентов (табл. 2). В 97 (42%) случаях ошибочно устанавливались диагнозы других ревматических, в 79 (34%) — неревматических заболеваний.

У 101 (44%) больного СКВ верифицирована в ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой, у 72 (31%) — во время госпитализаций в ведущие городские учреждения по месту жительства (в основном в областных и районных клинических больницах), у 1 (0,4%) — в поликлинике по месту жительства, у 2 (1%) — в детской клинической больнице, у 12 (5%) — в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского, у 43 (18,6%) — в различных стационарах г. Москвы.

Таким образом, даже предварительный анализ данных регистра дает возможность сделать вывод о необходимости совершенствования диагностики и лечения СКВ в целом по стране. В последующих публикациях мы планируем представить результаты анализа особенностей клинической картины, активности, течения, проводимой терапии, развития органных НП и качества жизни у больных СКВ евразийской когорты.

Данные когортных исследований и регистров за рубежом

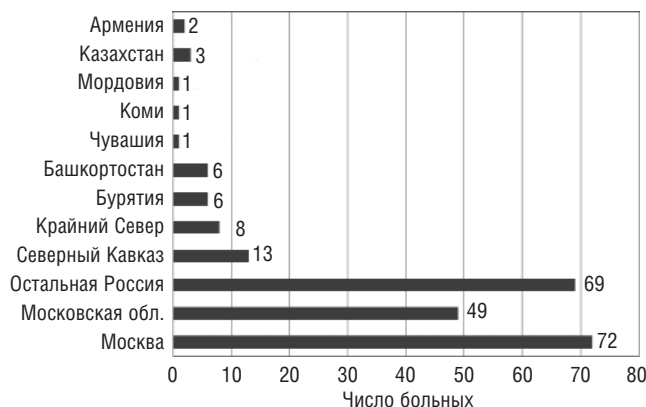
Исследования когорт, ведение регистров и баз данных больных СКВ (табл. 3) получили широкое распространение в ревматологии на рубеже XX–XXI вв. Эти инструменты позволяют собрать обширную информацию и проанализировать многие аспекты СКВ — влияние на течение болезни и ее исход пола, возраста, дебюта, клинических проявлений, изучить эффективность и безопасность терапии, эпидемиологические, социальные и экономические стороны и проблемы этого заболевания. Одним из важнейших факторов, влияющих на выбор этого метода исследования, является высокая степень достоверности полученных результатов [49]. Анализ публикаций последних лет позволяет с уверенностью говорить о достаточно серьезных проблемах, стоящих перед современной ревматологией. Так, в работах испанских и немецких исследователей подчеркивается, что, несмотря на проводимую терапию, активность СКВ остается высокой, а у 25% больных наблюдается рефрактерное течение заболевания [5, 23].

Несколько крупных когортных исследований, в которых изучались исходы при СКВ, показали, что основными причинами смерти являются: инфекции (38–55%), сердечно-сосудистые (17–27%), онкологические заболевания (13,5%), поражение ЦНС (14%). В дебюте заболевания в 38,3% случаев выявлен ВН, который, несмотря на стандартное лечение, ассоциировался с развитием ХПН и высокой смертностью. Предикторами неблагоприятного прогноза являлись возраст дебюта заболевания после 40 лет, наличие НП жизненно важных органов, а также использование высоких доз ГК [1, 2, 30, 41, 42].

При анализе материалов когортных исследований, регистров и баз данных выявляется большое количество НП жизненно важных органов, развитие которых оказывает огромное влияние на выживаемость и качество жизни больных СКВ. М.В. Urowitz и соавт. [29], анализируя ре-

зультаты наблюдения 298 больных в течение 5 лет, установили, что высокая активность СКВ отмечается в дебюте; в течение пяти последующих лет она снижается под воздействием лечения, но за этот период значительно увеличивается число НП.

В других исследованиях показано, что развитие НП ассоциируется с назначением больших доз ГК. Так,



Регионы проживания больных

Таблица 1 Социальный статус больных (n=231)

Показатель	Доля пациентов, %
Состоят в браке	58
Имеют детей	52
Образование:	
высшее	48
среднее специальное	25
среднее	27
Работа:	
работают	47
пенсионеры по возрасту	5
студенты	7
не работают	41

Таблица 2 Диагнозы, установленные при первичном обращении

Заболевания	Доля больных, %
СКВ	24
Другие ревматические заболевания:	42
полиартрит	25
реактивный артрит	3,9
ревматизм	2,36
остеоартроз	2,4
болезнь Шегрена	1,6
фибромиалгия	0,8
анкилозирующий спондилоартрит	0,8
прогрессирующий системный склероз	0,8
подагра	0,8
Неревматические заболевания:	34
кожные	12
инфекционные	9
неврологические	1
системы кроветворения	2
эндокринологические	1
онкологические	2
почечные	1
АФС	4
Диагноз не установлен	2

Таблица 3 Результаты когортных исследований и регистров, представленных в зарубежной литературе (2014–2015)

Источник	Страна	Характер исследования (число больных)	Длительность наблюдения	Результат
[22]	Испания	Ретроспективное (n=3658)	2 года	1. Частота КВП – 7,4%. Ниже, чем в Северной Европе; коррелирует с серозитом, нейролюпусом, низким уровнем комплемента, АФС, терапией АЗА. Не коррелирует с активностью по SLEDAI, назначением и дозой ГК.
[23]				2. Высокая степень активности в 14,7%, рефрактерное течение – в 25% случаев (ассоциировались с полиорганной патологией, подростковым возрастом дебюта заболевания, мужским полом). Недостаточная эффективность цитостатиков и ГК. ГИБП назначались 7% больных
[5]	Германия	Национальная база данных (n=1200)	1993–2012 гг.	Высокая и средняя степень активности по SLEDAI-2K отмечалась соответственно у 14 и 41% больных. Несмотря на совершенствование диагностики и принципов терапии СКВ, число больных со средней и высокой степенями активности за период с 1993 по 2012 г. уменьшилось только на 3%. От начала болезни до первичного визита к ревматологу прошло в среднем 1,5 года. В 2012 г. меньше используется АЗА. 15% больных получали циклоспорин А, 15% – ММФ, 3% – ЦФ, 4% – ГИБП. Количество больных, получавших ГК $\geq 7,5$ мг, снизилось с 27 до 10%. Доля пациентов с низкой активностью выросла с 68 до 88%. Число работающих увеличилось на 10%
[2]	Великобритания	Проспективное, когорта (n=382)	21 год	Основные причины смерти: инфекции (38%), КВП (27%), онкологические болезни (13,5%). Основные предикторы повреждения: возраст дебюта заболевания после 40 лет, активность СКВ, применение высоких доз ГК и ЦФ. НП чаще развивались в начале болезни, чем на поздних сроках
[24]	США	Проспективное, когорта (n=2265)	1987–2012 гг.	Назначение аминохинолиновых препаратов снижало риск обострения ВН и тромбозов. КВП при СКВ встречалась в 2,6 раза чаще, чем в популяции, большое влияние на развитие КВП оказывало лечение ГК. Авторы также обращают внимание, что у пациентов с СКВ с дефицитом витамина D (25(OH)D < 40 нг/мл) его восполнение на 20 нг/мл ассоциируется с уменьшением активности заболевания на 21%.
[25]				При назначении ГК ≥ 20 мг НП встречались в 2 раза чаще, чем у тех, кто получал 7,5 мг. Независимые предикторы НП – высокая активность и применение цитостатиков. Повышение дозы ГК на 1 мг в сутки увеличивает риск развития катаракты и переломов соответственно на 3,8 и 4,2%
[26]	Канада/ международное	Проспективное, когорта (n=1722)	2000–2011 гг.	Пациенты с наличием НП в момент включения были более склонны к дальнейшему ухудшению ИП SLICC, чем пациенты без них. Риск развития новых НП был повышен у кавказоидов, афроамериканцев и снижен у азиатов. Активность заболевания по SLEDAI-2K, прием ГК и цитостатиков, гипертензия, мужской пол ассоциировались с появлением новых НП. Аминохинолиновые препараты уменьшают риск новых НП. Каждое новое НП увеличивает относительный риск смерти (ОР=1,46; 95% ДИ 1,18–1,81; за каждый балл ИП SLICC).
[27]		Проспективное, когорта (n=1150)	2000–2009 гг.	Развитие МС ассоциируется с КВП при СКВ. У 1150 пациентов с СКВ молодого возраста (34,9 $\pm$ 13,6 года) в дебюте заболевания (24,2 $\pm$ 18,0 нед), МС выявлен у 38,2%, через 12 мес – у 34,8% и через 2 года – у 35,4% пациентов. Предикторы МС – ВН, персистирующая активность, использование ГК, ИП SLICC > 1 .
[28]		Проспективное, когорта (n=495)	2000–2012 гг.	Исследование качества жизни, связанного со здоровьем, показало, что в дебюте СКВ оно сказалось сниженным по всем 8 шкалам опросника SF-36 у 492 пациентов с СКВ. На фоне терапии ко 2-му году отмечалось достоверное улучшение всех 8 шкал, и далее, к 5-му году наблюдения, они оставались на прежнем уровне. Высокая активность СКВ отмечается в дебюте, в течение 5 лет она снижается, но увеличивается число НП
[29]		Проспективное, когорта (n=298)	5 лет	ВН выявлен у 38,3% больных СКВ, часто в качестве начального синдрома. Несмотря на стандартное лечение, ВН ассоциируется с развитием ХПН, высокой смертностью и низким качеством жизни
[30]		1827		
[1]	Гонконг	Проспективное, когорта (n=285)	1991–2003 гг.	Низкая выживаемость ассоциировалась с началом СКВ после 40 лет (5-, 10- и 15-летняя выживаемость – 66; 44 и 44% соответственно). Причины смерти – инфекции (55%), КВП (17%) и цереброваскулярные осложнения (14%). Предикторы неблагоприятного прогноза: дебют после 40 лет, НП, а также использование высоких доз ГК (≥ 20 мг/сут). Выживаемость китайских больных СКВ сравнима с таковой для белых пациентов в 1990 г. Раннее развитие НП – предиктор летального исхода
[31]	Китай	Проспективное, когорта (n=2104)	5 лет	Повышение уровня антител к Sm и RNP коррелировало с развитием эритемы; к RNP и SSA – легочной гипертензии; к SSB – гематологических нарушений; к ДНК – ВН; к SSA – низкой активности ВН
[32]	Испания	Ретроспективное/ база данных	1984–2013 гг.	Частота альвеолита – 1,6%. Летальность через 7 лет от начала СКВ – у 28,6%
[33]	США	Одномоментное, когорта (n=689)	2012 г.	49% больных СКВ потеряли работу. Предикторы: плохая страховка или ее отсутствие, низкий уровень образования, высокая активность СКВ, наличие НП, принадлежность афроамериканскому этносу

Источник	Страна	Характер исследования (число больных)	Длительность наблюдения	Результат
[34]	Латинская Америка GLADEL	Одномоментное, когорта (n=1426)	2012 г.	У сельских жителей СКВ развивается в более молодом возрасте, характеризуется более тяжелым течением, развитием ВН, у них чаще используются ЦФ и гемодиализ
[35]	Швеция	Проспективное, когорта (n=3663)	1997–2007 гг.	У 183 из 3663 больных с кожной волчанкой выявлены злокачественные новообразования ротовой полости, дыхательных путей и кожи, а также развитие лимфом. Риск выше популяционного в 4 раза
[36]	Португалия	Проспективное, когорта (n=976)		365 из 976 больных СКВ имели ИП SLICC ≥ 1 . Среди НП чаще выявлены психоневрологические (24,1%) и глазные (17,2%). Пожилой возраст, большая длительность заболевания, поражение почек, наличие антифосфолипидных антител и текущая терапия ГК были независимо связаны с ИП SLICC ≥ 1
[37]	Швейцария	Проспективное, когорта (n=255)	2007–2012 гг.	Из 255 пациентов 82% составляли женщины и 82% были европейского происхождения. Средний возраст на момент включения был 44,8 года и средняя продолжительность СКВ – 5,2 года. ВН выявлен в 44% случаев, медиана SLEDAI-2K была 4. Противомаларийные препараты чаще назначали ревматологи (76%), чем нефрологи (3%)
[50]	Великобритания	База данных, когорта (n=63)	10 лет	63 пациента получили 104 курса РТМ за 10 лет. Основным показанием для РТМ был ВН (36%). В среднем через 2,5 мес наблюдалось достоверное снижение активности с уменьшением протеинурии, уровня креатинина, нормализацией фракций С3 и С4 комплемента, снижением уровня антител к ДНК, повышением содержания гемоглобина и альбуминов сыворотки крови. Достоверно снижалась доза ГК
[38]	Италия	Когорта (n=109)	–	Наиболее частыми показаниями к применению ММФ были ВН (55,9%) и костно-мышечные проявления (33,0%). Через 4 и 12 мес от инициации лечения отмечалось значительное снижение SLEDAI-2K и протеинурии. У 31 (28,4%) пациента ММФ отменен (средняя продолжительность лечения 17,5 $\pm$ 21,2 мес). Пациенты с длительностью заболевания >36 мес (70,6%) имели значительное увеличение риска отмены ММФ
[39]	Малайзия	Проспективное, когорта (n=633)	2006–2013 гг.	Средний возраст 36,9 $\pm$ 13,2 года, средняя продолжительность СКВ – 7,2 $\pm$ 6,0 года. Основными клиническими проявлениями СКВ были гематологические нарушения (74,2%), эритема (64,0%) и ВН (58,6%). У китайцев реже встречались дискоидная волчанка, плеврит и перикардит, в то время как малайские пациенты чаще имели артрит. Вторичный АФС чаще выявлялся у китайцев. Большинство пациентов были в клинической ремиссии с низким ИП SLICC. 58 (9,2%) больных умерли в течение 2006–2013 гг., главные причины смерти – обострение заболевания и инфекция
[40]	Италия	Одномоментное, когорта (n=186)	2012 г.	Развитие остеопороза коррелировало с возрастом, длительностью СКВ, суммарной дозой ГК, назначением антикоагулянтов
[41]	Тайвань	Одномоментное, база данных (n=4130)	2000–2008 гг.	Развитие терминальной ХПН коррелировало с развитием СКВ в более позднем возрасте (после 40 лет) и мужским полом (ОР=2,24; 95% ДИ 1,4–3,6)
[42]	США	Регистр, база данных (n=252)	2004–2012 гг.	Развитие ХПН в 78% случаев было связано с СКВ, а не с сопутствующей патологией. ХПН чаще развивалась у молодых (≤ 30 лет), не имеющих страховки. Фактор риска – высокая иммунологическая активность
[9, 44]	Европа/международный	Регистр, база данных (n=1000)	Создан в 1991 г.	Материалы использовались для изучения эпидемиологии, клинических аспектов, эффективности терапии, предикторов прогноза, разработки Европейских рекомендаций по терапии и мониторингу СКВ

Примечание. КВП – кардиоваскулярная патология, ВН – волчаночный нефрит, ИП SLICC – индекс повреждения SLICC, ХПН – хроническая почечная недостаточность, АЗА – азатиоприн, ММФ – микофенолата мофетил, ЦФ – циклофосфан, МС – метаболический синдром, ДИ – доверительный интервал.

при ежедневной дозе преднизолона ≥ 20 мг НП развиваются в 2 раза чаще, чем при использовании меньшей дозировки, а повышение дозы на 1 мг повышает риск развития катаракты и переломов на 3,8 и 4,2% соответственно. Предикторами появления новых НП могут быть возраст дебюта заболевания старше 40 лет, высокая активность, мужской пол, развитие нефрита, поражения ЦНС, АФС, гипокплементемия, назначение антикоагулянтов и ЦФ. Они также чаще возникают у европейцев и афроамериканцев [22, 25–28, 31, 36, 37, 39, 40].

Негативно влияют на исход СКВ отсутствие медицинского страхования, проживание в сельской местности, низкий уровень образования [32–35, 38].

Одной из крупнейших в мире в настоящее время является Европейская когорта больных СКВ (Euro-Lupus

cohort), насчитывающая более 1000 пациентов. На этом материале проводятся эпидемиологические исследования, оценка эффективности терапии, изучаются предикторы обострения и прогноза, подготовлены Европейские рекомендации по мониторингу и лечению [9, 44].

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 и одобрили окончательную версию. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mok CC, Mak A, Chu WP, et al. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jul;84(4):218-24. doi: 10.1097/01.md.0000170022.44998.d1
2. Yee CS, Su L, Toescu V, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):836-43. doi: 10.1093/rheumatology/keu412
3. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus*. 2014 Dec;23(14):1546-52. doi: 10.1177/0961203314551083
4. Watson P, Brennan A, Birch H, et al. An integrated extrapolation of long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: analysis and simulation of the Hopkins lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):623-32. doi: 10.1093/rheumatology/keu375
5. Albrecht K, Huscher D, Richter J, et al. Changes in referral, treatment and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus in Germany in the 1990s and the 2000s. *Lupus Sci Med*. 2014;1:e000059. doi: 10.1136/lupus-2014-000059
6. Petri M, Orbai M, Alarcon G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
7. Клюквина НГ. Системная красная волчанка. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 430-1 [Kljukvina NG. Systemic lupus erythematosus. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2008. P. 430-1].
8. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой 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 systemic lupus erythematosus in clinical practice (based on the recommendations of the European Antirheumatic League – EULAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-645
9. 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 Jul;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
10. Guidance for Industry, Systemic Lupus Erythematosus – Developing Medical Products for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Devices and Radiological Health (CDRH). June 2010.
11. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):186-200 [Aseeva EA, Solov'yev 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
12. 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 erythematosus inter-national comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-6.
13. Амирджанова ВН. Оценка качества жизни больных ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Национальное руководство по ревматологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007 [Amirjanova VN. Quality of life of patients with rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Natsional'noe rukovodstvo po revmatologii* [National guidelines in rheumatology]. Moscow: GEOTAR Media; 2007].
14. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):36-48 [Amirjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):36-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852
15. Чучалин АГ, редактор. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Москва: Атмосфера; 2004. 253 с. [Chuchalin AG, editor. *Kachestvo zhizni u bol'nykh bronkhial'noy astmoy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezniyu legkikh* [Quality of life in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow: Atmosfera; 2004. 253 p.].
16. Койлубаева ГМ. Качество жизни больных ревматоидным артритом и некоторые фармакоэкономические аспекты заболевания: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2005 [Koylubaeva GM. *Kachestvo zhizni bol'nykh revmatoidnym artritom i nekotorye farmakoeconomicheskie aspekty zabolevaniya: Diss. ... kand. med. nauk* [The quality of life of patients with rheumatoid arthritis and some pharmacoeconomic aspects of the disease: Diss. ... Cand. med. Sci.]. Moscow; 2005].
17. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 713-25 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR Media; 2010. P. 713-25].
18. McElhone K, Abbott J, Sheldmardine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the lupusqol, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):972-9. doi: 10.1002/art.22881
19. 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
20. Асеева ЕА, Цаян МЭ, Торгашина АВ. Перспективы анти-В-клеточной терапии СКВ. Фарматека. 2014;7(280):40-4 [Aseeva EA, Tsanyan ME, Torgashina AV. Outlook anti-B-cell therapy of SLE. *Farmateka*. 2014;7(280):40-4 (In Russ.)].
21. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):329-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
22. Fernandez-Nebro A, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul; 94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183. Pub. online 2015 Jul 24.

23. Pego-Reigosa JM, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, et al. Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;0:1-10.
24. Fangtham M, Petri M. 2013 Update: Hopkins Lupus Cohort. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(9):360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0
25. Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. 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;2:e000066. doi:10.1136/lupus-2014-000066
26. Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1706-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205171
27. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1530-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203933
28. Urowitz M, Gladman DD, Ibanez D, et al. Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep;66(9):1374-9. doi: 10.1002/acr.22299
29. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):132-7. doi: 10.1002/acr.20648
30. Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):252-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev311
31. Li M, Zhang W, Leng X, et al. Chinese SLE Treatment and Research Group Registry: III. Association of Autoantibodies with Clinical Manifestations in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res*. 2014;2014:Article ID 809389, 8 p. doi: 10.1155/2014/809389
32. Andrade C, Mendonca T, Farinha F, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review. *Lupus*. 2016 Jan;25(1):75-80. doi: 10.1177/0961203315605365. Epub 2015 Sep 18.
33. Drenkard C, Bao G, Dennis G, et al. Burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jun;66(6):878-87. doi: 10.1002/acr.22245
34. Pons-Estel GJ, Saurit V, Alarcon GS, et al. The impact of rural residency on the expression and outcome of systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus*. 2012;21(13):1397-404. doi: 10.1177/0961203312458465. Epub 2012 Aug 31.
35. Grönhagen CM, Foröd CM, Granath F, Nyberg F. Increased risk of cancer among 3663 patients with cutaneous lupus erythematosus: a Swedish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):1053-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10773.x
36. 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
37. Ribi C, Trendelenburg M, Gayet-Ageron A, et al. The Swiss Systemic lupus erythematosus Cohort Study (SSCS) – cross-sectional analysis of clinical characteristics and treatments across different medical disciplines in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13990. doi: 10.4414/sm.w.2014.13990
38. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: results from a retrospective study in a large monocentric cohort and review of the literature. *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2-3):270-6. doi: 10.1007/s12026-014-8609-x
39. Teh CL, Ling GR, Aishah WS. The Sarawak lupus cohort: clinical features and disease patterns of 633 SLE patients in a single tertiary centre from East Malaysia. *Rheumatol Int*. 2015 Jan;35(1):153-7. doi: 10.1007/s00296-014-3057-4
40. Carli L, Tani C, Spera V, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000098. doi: 10.1136/lupus-2015-000098
41. Lin WH, Guo CY, Wang WM, et al. Incidence of progression from newly diagnosed systemic lupus erythematosus to end stage renal disease and all cause mortality: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Rheum Dis*. 2013 Dec;16(6):747-53. doi: 10.1111/1756-185X.12208
42. 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:e000132. doi: 10.1136/lupus-2015-000132
43. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheum*. 2015 May;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026
44. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
45. Насонов ЕЛ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (предварительные результаты Российского регистра). *Терапевтический архив*. 2008;80(8):57-62 [Nasonov EL, Lukina GV, Sigidin YA, et al. Application of monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in patients with rheumatoid arthritis in Russia (the preliminary results of the Russian-sensitive). *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2008;80(8):57-62 (In Russ.)].
46. Насонов ЕЛ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР). *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(1):16-20 [Nasonov EL, Lukina GV, Sigidin YA. Combination therapy for rheumatoid arthritis with rituximab and leflunomide (preliminary results of the Russian ARBITR Registry). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):16-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-862
47. Ines L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Aug;67(8):1180-5. doi: 10.1002/acr.22539
48. Kasitanon N, Intaniwet T, Wangkaew S, et al. The clinically quiescent phase in early-diagnosed SLE patients: inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):868-75. doi: 10.1093/rheumatology/kev406. Epub 2014 Oct 21.
49. Марцевич СЮ, Дроздова ЛЮ, Кутишенко НП, Гинзбург МЛ. Регистры в кардиологии. Правила проведения, возможности, перспективы. Москва; 2013 [Martsevich SYu, Drozdova LYu, Kutishenko NP, Ginzburg ML. *Registiry v kardiologii. Pravila provedeniya, vozmozhnosti, perspektivy* [Registers in cardiology. Terms of opportunities and prospects]. Moscow; 2013].
50. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus*. 2015;24(1):10-7. doi: 10.1177/0961203314547793

Состояние костного метаболизма и его регуляция у больных анкилозирующим спондилитом

Бугрова О.В., Нагорнова К.А., Артемова Н.Э.

ФГБОУ ВО
«Оренбургский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Оренбург, Россия
460000 Оренбург,
ул. Советская, 6

Orenburg State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Orenburg, Russia
6, Sovetskaya St.,
Orenburg 460000

Контакты: Ольга
Владимировна
Бугрова;
ov.bugrova@yandex.ru

Contact:
Olga Bugrova;
ov.bugrova@yandex.ru

Поступила 16.10.15

Остеопороз при анкилозирующем спондилите (АС) может усиливать боль и функциональные нарушения, повышает риск переломов. Механизмы его развития при АС изучены недостаточно.

Цель исследования — изучить состояние минеральной плотности кости (МПК) и ее регуляцию у больных АС.

Материал и методы. Обследовано 70 больных с достоверным диагнозом АС (средний возраст — $43,2 \pm 9,2$ года, длительность заболевания — $17,1 \pm 7,8$ года), контроль составили 30 здоровых лиц. У всех оценивали МПК, концентрацию остеокальцина, CrossLaps, основных регуляторов остеокластогенеза — остеопротегерина (ОПГ) и лиганда активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Костный метаболизм у больных АС характеризовался снижением костного формирования и некоторым повышением деградации костной ткани, особенно при высокой активности АС.

Для больных АС характерно повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза ОПГ и отношения ОПГ/RANKL, что может обуславливать характерный для АС процесс оссификации.

Ключевые слова: остеопороз; анкилозирующий спондилит; костный метаболизм; регуляция костного метаболизма.

Для ссылки: Бугрова ОВ, Нагорнова КА, Артемова НЭ. Состояние костного метаболизма и его регуляция у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):527–529.

BONE METABOLISM AND ITS REGULATION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Bugrova O.V., Nagornova K.A., Artemova N.E.

Osteoporosis in ankylosing spondylitis (AS) may exacerbate pain and functional disorders and increases the risk of fractures. The mechanisms of its development in AS have not been adequately studied.

Objective: to study bone mineral density (BMD) and its regulation in patients with AS.

Subjects and methods. 70 patients (mean age, 43.2 ± 9.2 years) with a documented diagnosis of AS (mean disease duration, 17.1 ± 7.8 years) and a control group of 30 healthy individuals were examined. All the patients underwent estimation of BMD and the serum concentrations of osteocalcin, CrossLaps, and key regulators of osteoclastogenesis, such as osteoprotegerin (OPG) and a receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) by an enzyme immunoassay.

Results and discussion. In patients with AS, bone metabolism was characterized by a decrease in bone formation and by some increase in bone tissue degradation especially in high AS activity. These patients showed the elevated levels of the major blocker of osteoclastogenesis OPG and the OPG/RANKL ratio, which can cause the process of ossification characteristic of AS.

Key words: osteoporosis; ankylosing spondylitis; bone metabolism; bone metabolism regulation.

For reference: Bugrova OV, Nagornova KA, Artemova NE. Bone metabolism and its regulation in patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):527–529 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-527-529>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, возникающее чаще у мужчин молодого трудоспособного возраста и приводящее к быстрой инвалидизации больных. Нередким осложнением АС является остеопороз (ОП), который может усиливать боль и функциональные нарушения [1, 2]. Вместе с тем особенностью АС является развитие процессов оссификации паравертебральных тканей с образованием костных «мостиков» между телами позвонков [3]. В процессе костного ремоделирования ведущая роль отводится представителям семейства фактора некроза опухоли α — лиганду рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В (RANKL), являющемуся ключевым стимулятором остеокластогенеза, и ос-

теопротегерину (ОПГ) — молекуле-ловушке, блокирующей RANKL [4–6]. Характер ремоделирования костной ткани во многом определяется соотношением продукции ОПГ и RANKL [4, 7].

Цель — оценить состояние костного ремоделирования и его регуляции у больных АС.

Материал и методы

Обследовано 70 больных (65 мужчин и 5 женщин) с достоверным диагнозом АС (средний возраст $43,2 \pm 9,2$ года, длительность заболевания $17,1 \pm 7,8$ года). У 4 (6%) больных была II рентгенологическая стадия, у 33 (46%) — III, еще у 33 (46%) — IV. Среднее значение индекса BASDAI составило $41,8 \pm 7,8$, BASFI — $47,9 \pm 10,9$, MASES — $2,6 \pm 1,7$. Минеральную плотность кости (МПК) определяли с помощью двухэнерге-

тической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате DEXA Scan DX-10 (Израиль). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2008), у мужчин старше 50 лет диагноз ОП устанавливается при T-критерии ниже $-2,5$ SD, у мужчин моложе 50 лет — по Z-критерию, при его значении ниже $-2,0$ SD [3]. У всех обследованных оценивали концентрацию остеокальцина (ОК), CrossLaps, основных регуляторов остеокластогенеза — ОПГ и RANKL — в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 30 здоровых лиц.

Результаты и обсуждение

У 39 (55%) пациентов было выявлено снижение МПК: в 15 (21%) случаях — ОП, в 24 (34%) — остеопения. Нормальную МПК имел 31 (45%) пациент. Средний уровень маркера резорбции кости — C-концевых телопептидов коллагена I-го типа (CrossLaps) — у больных АС был выше, чем в контроле ($0,52 \pm 0,37$ и $0,38 \pm 0,21$ нг/мл соответственно; $p > 0,05$). Среди больных со сниженной МПК уровень CrossLaps оказался выше контрольных значений у 24 (60%), а в группе нормальной МПК — у 17 (53%; $p > 0,05$). У пациентов с высоким уровнем Cross Laps индекс активности ASDAS-CPБ был достоверно выше, чем при нормальном ($3,5 \pm 0,9$ и $3,1 \pm 0,6$ соответственно; $p < 0,05$), отмечалась тенденция к повышению индексов BASDAI, BASFI, уровня C-реактивного белка (СРБ), СОЭ, большее число воспаленных суставов. По данным денситометрии T-критерий у них был достоверно ниже ($-1,5 \pm 1,1$ и $-1,0 \pm 0,6$ соответственно; $p < 0,05$). Z-критерий при высоком уровне CrossLaps также был несколько ниже, но это различие недостоверно. Отмечено небольшое повышение уровня CrossLaps по мере увеличения давности АС и прогрессирования рентгенологических изменений: так, у больных со II стадией АС он составил $0,47 \pm 0,35$ нг/мл, а с IV стадией — $0,55 \pm 0,37$ нг/мл ($p > 0,05$). Содержание CrossLaps было значительно выше у пациентов с более высокой активностью АС (индекс BASDAI $> 4,0$). Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между уровнем CrossLaps и активностью АС ($r = 0,30$; $p < 0,05$).

Значения параметра костеобразования ОК колебались от 0,2 до $46,3$ нг/мл. У 18 (25%) больных АС уровень ОК оказался даже выше, чем в контроле, но у подавляющего большинства — 54 (75%) больных — он был ниже, что и привело к снижению данного параметра по группе в целом. При этом пациенты с низким содержанием ОК отличались более высокой активностью болезни: они имели достоверно более высокий индекс ASDAS-CPБ, чем больные с нормальным уровнем ОК ($3,5 \pm 0,8$ и $3,0 \pm 0,7$ соответственно; $p < 0,05$), тенденцию к повышению индекса BASDAI, числа воспаленных суставов, уровня СРБ, СОЭ. У пациентов с низкой концентрацией ОК имелся несколько более длительный анамнез АС и, в среднем, более поздняя стадия АС. Функциональный индекс BASFI у них был достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем ОК ($5,5 \pm 1,3$ и $4,7 \pm 1,2$ соответственно; $p < 0,05$). Пациенты с очень высокой активностью АС имели достоверно более низкий уровень ОК, чем больные с умеренной активностью ($10,5 \pm 6,5$ и $16,9 \pm 5,1$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Концентрация ОК в сыворотке крови больных с IV рентгенологической стадией АС была достоверно ниже,

чем у пациентов со II стадией ($11,5 \pm 6,7$ и $17,5 \pm 5,9$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$), что может быть связано с большей частотой ОП и остеопении среди больных с поздней стадией АС [8]. При увеличении давности АС также отмечено некоторое снижение уровня ОК. Полученные данные подтверждались отрицательной корреляционной связью уровня ОК с индексами ASDAS-CPБ ($r = -0,29$; $p < 0,05$), BASDAI ($r = -0,25$; $p < 0,05$), BASFI ($r = -0,36$; $p < 0,05$), рентгенологической стадией АС ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Таким образом, костный метаболизм у обследованных нами больных АС характеризовался снижением костного формирования и некоторым повышением деградации костной ткани. При этом уровень ОК, характеризующего костное формирование, отрицательно коррелировал с показателями активности АС (индексами ASDAS-CPБ, BASDAI), рентгенологической стадией АС, а также индексом BASFI ($r = -0,36$; $p < 0,05$). А содержание показателя костной резорбции CrossLaps положительно коррелировало с активностью АС, что говорит о важной роли воспаления в нарушении костного метаболизма и снижении костной плотности у больных АС [9, 10].

Концентрация RANKL — основного стимулятора остеокластогенеза — при АС значимо не отличалась от контрольных цифр, при этом уровень ОПГ у больных АС был существенно выше, чем в контроле ($4,6 \pm 1,4$ и $2,9 \pm 0,8$ пмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Отношение ОПГ/RANKL было достоверно выше в группе больных АС по сравнению с контролем ($25,6 \pm 10,2$ и $15,5 \pm 6,8$ соответственно; $p < 0,05$). Подобные данные получены в исследовании J. Grisar и соавт. [8], которые связывали это повышение с реакцией стромальных остеобластов на усиление костной резорбции и характерной для АС параверттебральной оссификацией.

Отмечено достоверное повышение уровня ОПГ и отношения ОПГ/RANKL у больных АС с ОП при сравнении с пациентами с остеопенией (соответственно $5,0 \pm 1,7$ и $4,1 \pm 0,9$ пмоль/л, $p < 0,05$; $28,3 \pm 11,2$ и $22,0 \pm 6,6$, $p < 0,05$), что, возможно, является компенсацией в ответ на потерю костной массы. Уровень ОПГ у пациентов с нормальной МПК был несколько ниже, чем у больных с ОП, и несколько выше, чем у пациентов с остеопенией, но эти различия недостоверны.

Содержание ОПГ и отношение ОПГ/RANKL при разных уровнях активности АС были сопоставимы.

В то же время наблюдались активация остеокластогенеза, отрицательная корреляция соотношения ОПГ/RANKL с уровнем СРБ ($r = -0,38$; $p < 0,05$) и СОЭ ($r = -0,38$; $p < 0,05$), что позволяет думать о наличии взаимосвязи между активностью воспаления и остеокластогенезом у больных АС. Выявлена обратная связь между уровнем ОПГ и длительностью АС ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

Таким образом, несмотря на то что более чем у половины больных АС выявлены признаки ОП и остеопении, мы отметили у них рост уровня блокатора остеокластогенеза — ОПГ — и соотношения ОПГ/RANKL, что может быть обусловлено характерным для АС процессом оссификации [11], причем у больных с ОП это повышение было значительно и, возможно, имело компенсаторный характер. При нарастании активности АС снижается отношение ОПГ/RANKL. Выявлена отрицательная взаимосвязь между отношением ОПГ/RANKL и показателями активности АС — уровнем СРБ и СОЭ.

Выводы

Таким образом, отмечается взаимосвязь между высокой активностью болезни и снижением МПК при АС. Костный метаболизм у пациентов с АС характеризуется повышением деградации костной ткани и снижением ее формирования. Главным образом этот феномен отмечается у больных с высокой степенью активности болезни. Повышение острофазовых показателей сопровождается уменьшением отношения ОПГ/RANKL, что, возможно, является причиной стимуляции резорбции костной ткани. У больных АС имеется повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза ОПГ и отношения ОПГ/RANKL по сравнению с контрольными значения-

ми, что, вероятно, обуславливает характерный для АС процесс оссификации.

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, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: Стин; 1997. 778 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. *Problema osteoporoz v revmatologii* [The problem of osteoporosis in rheumatology]. Moscow: Stin; 1997. 778 p.].
2. Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Низкая минеральная плотность кости как фактор риска развития остеопороза у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом, и способы ее коррекции. Современная ревматология. 2014;8(3):45-50 [Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Low bone mineral density as a risk factor for osteoporosis and ways of its correction in male patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):45-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-45-50
3. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
4. Шварц ГЯ. Молекулярно-биологические основы создания новых лекарственных средств для лечения остеопороза: Остеопротегерин, ЛОПГ (RANKL) и RANK: физиологический механизм регуляции костной резорбции. Остеопороз и остеопатии. 2003;(2):21-4 [Shvarts GYa. Molecular biological basis for the creation of new drugs for the treatment of osteoporosis: Osteoprotegerin, LOPG (RANKL), and the RANK: physiological mechanism of bone resorption regulation. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2003;(2):21-4 (In Russ.)].
5. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclasts differentiation and activation. *Cell*. 1998;93(2):165-76. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81569-X
6. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):309-19. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80209-3
7. Беневоленская ЛИ. Руководство по остеопорозу. Москва: Бином. Лаборатория знаний; 2003. 524 с. [Benevolenskaya LI. *Rukovodstvo po osteoporozu* [Osteoporosis Guidelines]. Moscow: Binom. Laboratoriya Znaniy; 2003. 524 p.].
8. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1430-6.
9. Картамышева НН, Чумакова ОВ. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий (обзор литературы). Нефрология и диализ. 2004;6(1):43-6 [Kartamysheva NN, Chumakova OV. Bone remodeling as a model for cell-cell interactions (literature review). *Nefrologiya i Dializ*. 2004;6(1):43-6 (In Russ.)].
10. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз. Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 272 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. *Osteoporoz. Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 272 p.].
11. Kim H-R, Kim H-Y, Lee S-H. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;45(10):1197-200. doi: 10.1093/rheumatology/kei072

Динамика минеральной плотности кости на фоне четырехлетней терапии ритуксимабом и метотрексатом у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом

Раскина Т.А., Королева М.В., Малышенко О.С.

ФГБОУ ВО
«Кемеровский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Кемерово, Россия
650000 Кемерово,
ул. Ворошилова, 22А

Kemerovo State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Kemerovo, Russia
22a, Voroshilov St.,
Kemerovo 650000

Контакты: Марина
Валерьевна Королева;
576078@mail.ru

Contact:
Marina Koroleva;
576078@mail.ru

Поступила 21.10 15

Цель исследования — оценить динамику минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра и поясничного отдела позвоночника на фоне четырехлетней комбинированной терапии ритуксимабом (РТМ) и метотрексатом (МТ) у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Под наблюдением находилось 79 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом РА. Они были распределены в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: в первую группу вошли 44 больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ; во вторую — 36 пациенток, которым проводилась монотерапия МТ. МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Excell XR-46 (Norland, США) 1 раз в 12 мес (на протяжении 48 мес).

Результаты и обсуждение. Статистически значимое повышение показателей МПК шейки бедра было достигнуто через 36 мес в группе больных, получавших РТМ и МТ. Это улучшение сохранялось и через 48 мес после начала терапии. В группе пациенток, получавших монотерапию МТ, статистически значимого изменения МПК шейки бедра не выявлено. В поясничном отделе позвоночника на фоне монотерапии МТ зарегистрировано снижение МПК, в то время как в группе больных, получавших РТМ и МТ, она оставалась стабильной на протяжении всех 48 мес наблюдения.

Выводы. Комбинированная терапия РТМ и МТ в течение 36 мес обеспечивает положительную динамику МПК шейки бедра, которая сохраняется и через 48 мес после начала лечения. В поясничном отделе позвоночника у больных, получавших РТМ и МТ, МПК оставалась стабильной.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; женщины в постменопаузе; остеопороз; минеральная плотность кости; ритуксимаб.

Для ссылки: Раскина ТА, Королева МВ, Малышенко ОС. Динамика минеральной плотности кости на фоне четырехлетней терапии ритуксимабом и метотрексатом у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):530–534.

CHANGES OF BONE MINERAL DENSITY DURING FOUR-YEAR RITUXIMAB AND METHOTREXATE THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Raskina T.A., Koroleva M.V., Malyschenko O.S.

Objective: to estimate the changes of bone mineral density (BMD) at the femoral neck and lumbar spine during four-year combination therapy with rituximab (RTM) and methotrexate (MT) in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. 79 postmenopausal women with a documented diagnosis of RA were followed up. They were divided into two groups according to the basic treatment: 1) 44 patients received combination therapy with RTM and MT; 2) 36 patients had MT monotherapy. BMD was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry using an Excell XR-46 stationary dual-energy X-ray bone densitometer (Norland, USA) once per year (over 48 months).

Results and discussion. The group of patients receiving RTM and MT achieved a statistically significant increase in femoral neck BMD after 36 months of therapy. Statistically significant changes in femoral neck BMD were not revealed in the patients who had MT monotherapy. Lumbar spine BMD was decreased during MT monotherapy, but it remained stable in the RTM + MT group throughout the 48-month follow-up.

Conclusion. Thirty-six-month combination treatment with RTM and MT provides positive changes in femoral neck BMD, which persists within 48 months after treatment initiation. Lumbar spine BMD remained stable in the patients receiving RTM and MT.

Key words: rheumatoid arthritis; postmenopausal women; osteoporosis; bone mineral density; rituximab.

For reference: Raskina TA, Koroleva MV, Malyschenko OS. Dynamics of bone mineral density during four-year rituximab and methotrexate therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):530–534 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-530-534>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется не только воспалением синовиальной оболочки суставов, но и разрушением костной ткани. РА занимает одно из ведущих мест в спектре терапевтической патологии, ассоциирующейся со вторичным остеопорозом (ОП) [1]. Околосуставной ОП является

одним из наиболее ранних признаков болезни. Он входит в число диагностических критериев РА [2] и обнаруживается уже на 6-й неделе заболевания [3]. Диффузный ОП присоединяется на более поздних этапах развития болезни и характеризуется преимущественным снижением минеральной плотности кости (МПК) в шейке бедра и в поясничном от-

деле позвоночника. Социальная значимость ОП определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности и, соответственно, большие материальные затраты в области здравоохранения [1, 4].

Развитие ОП и суставной деструкции при хроническом ревматоидном воспалении имеет общие патогенетические механизмы и связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточным синтезом «антивоспалительных» цитокинов, дисбалансом в системе RANKL/RANK/остеопротегерин (ОПГ), приводящим к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [5, 6]. Установлено, что ранний период болезни характеризуется высокой скоростью прогрессирования деструкции суставов, в связи с чем для быстрого подавления воспаления рекомендуется назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а у значительной части больных — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

До недавнего времени считалось, что антитело-продуцирующие В-клетки играют вторичную роль при РА, вырабатывая IgM, IgG, IgA, ревматоидный фактор. Сегодня несомненна роль В-клеток как антиген-презентирующих. Они способны представлять широкий спектр аутоантигенов, необходимых для полноценной активации Т-лимфоцитов. Обсуждается и эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза «провоспалительных» цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ1) и лимфотоксин [7].

Прогресс в лечении РА связан с двумя обстоятельствами. Во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, позволяющей проводить активную, тщательно контролируемую терапию БПВП, в первую очередь метотрексатом (МТ), начиная с дебюта заболевания. Во-вторых, с разработкой нового класса противовос-

палительных средств — ГИБП [8]. Одним из группы ГИБП является анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток.

Цель настоящего исследования — оценить динамику МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника на фоне четырехлетней терапии РТМ и МТ у женщин с РА в постменопаузе.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 79 пациенток с достоверным диагнозом РА, который был подтвержден по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000) и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие РА, женский пол, постменопауза, согласие больных на участие в исследовании. **Критерии исключения:** наличие хронических заболеваний, влияющих на метаболизм кости (гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания парашитовидных и щитовидных желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, овариэктомия, алкоголизм, синдром длительной иммобилизации, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), прием диуретиков, системных глюкокортикоидов (ГК) более 3 мес на момент включения в исследование, отказ больных от участия в исследовании.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА

Показатель	Группа 1 (РТМ+МТ)		Группа 2 (МТ)	
	п	%	п	%
Давность заболевания, годы:				
<1	0	0	0	0
1–4	2	4,5	5	14,3
5–9	10	22,7	11	31,4
≥10	32	72,8	19	54,3
Иммунологическая характеристика:				
серопозитивные	40	90,9	31	88,6
серонегативные	4	9,1	4	11,4
Степень активности:				
1	5	11,4	5	14,3
2	13	29,5	13	37,1
3	26	59,1	17	48,6
Рентгенологическая стадия:				
I	1	2,3	4	11,4
II	16	36,4	12	34,3
III	18	40,9	16	45,7
IV	9	20,4	3	8,6
Функциональный класс:				
I	3	6,8	0	0
II	33	75,0	23	65,7
III	8	18,2	11	31,4
IV	0	0	1	2,9

Были сформированы группы в зависимости от варианта базисного лечения: в 1-ю группу вошли 44 больных, получавших комбинированную терапию МТ (медиана дозы 13,18 [12,5; 15,0] мг/нед) и РТМ (1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом 14 дней, медиана количества курсов – 3,43 [3,0; 4,0]); во 2-ю – 35 пациентов, которым проводилась монотерапия МТ в сопоставимых дозах (13,57 [12,5; 15,0] мг/нед). Клиническая характеристика больных РА в соответствии с классификацией, принятой пленумом Ассоциации ревматологов России (2007), представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Медиана возраста больных, получавших комбинированную терапию МТ и РТМ, составила 54,45 [49,0; 58,0] года, в группе, где проводилась монотерапия МТ, – 55,54 [50,0; 62,0] года ($p=0,45$), медиана длительности заболевания – 15,95 [9,0; 20,5] и 12,29 [8,0; 18,0] года соответственно ($p=0,08$).

У большинства пациентов отмечалась III рентгенологическая стадия (40,9% – в 1-й и 45,7% – во 2-й группе) и II функциональный класс (75,0 и 65,7% соответственно).

МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Excell XR-46 (Norland, США). Полученные результаты представлены в абсолютных значениях (г/см^2) и в виде Т-критерия, который выражали в величинах стандартных отклонений от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых людей. Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Т-критерия в определенных точках. МПК оценивали в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Для оценки динамики МПК денситометрия проводилась 1 раз в год в течение 4 лет.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика денситометрических показателей шейки бедра. После 12 и 24 мес терапии абсолютные значения МПК и Т-критерий шейки бедра в обеих группах существенно не изменились (рис. 1 и 2). Однако в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, определялась тенденция к стабилизации показателей МПК. При монотерапии МТ абсолютные значения МПК шейки бедра снижались, но эти изменения не достигали уровня статистической значимости.

Через 36 мес на фоне комбинированной терапии РТМ и МТ отмечалось достоверное повышение абсолютных значений МПК и Т-критерия шейки бедра ($p=0,029$). В группе больных, получавших монотерапию МТ, имело место некоторое снижение этих показателей, однако эта динамика была статистически недостоверна.

После 36 мес терапии у больных, получавших РТМ и МТ, абсолютные значения МПК и Т-критерий были статистически значимо выше, чем у пациентов, которым

проводилась монотерапия МТ ($p=0,027$ и $p=0,039$ соответственно). Данные результаты позволяют предположить, что для достоверного повышения МПК продолжительность терапии РТМ и МТ должна составлять не менее 36 мес.

Через 48 мес в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, сохранялось статистически значимое увеличение абсолютных значений МПК и Т-критерия шейки бедра ($p=0,037$). На фоне монотерапии МТ эти показатели несколько снижались, но их динамика была статистически не достоверна ($p=0,07$). Таким образом, после 48 мес терапии у больных, получавших РТМ и МТ, абсолютные значения МПК и Т-критерий шейки бедра были существенно выше, чем при монотерапии МТ ($p=0,022$ и $p=0,024$ соответственно).

Динамика денситометрических показателей поясничного отдела позвоночника. После 12, 24 и 36 мес терапии статистически значимых изменений абсолютных значений МПК и Т-критерия в поясничном отделе позвоночника в исследуемых группах не наблюдалось. Существенных различий между группами по этим показателям не выявлено (рис. 3 и 4).

После 36 мес лечения у больных, которым проводилась монотерапия МТ, определялась тенденция к снижению МПК, но эти различия не достигали статистической значимости.

Через 48 мес отмечено статистически значимое снижение абсолютных значений МПК и Т-критерия пояснич-

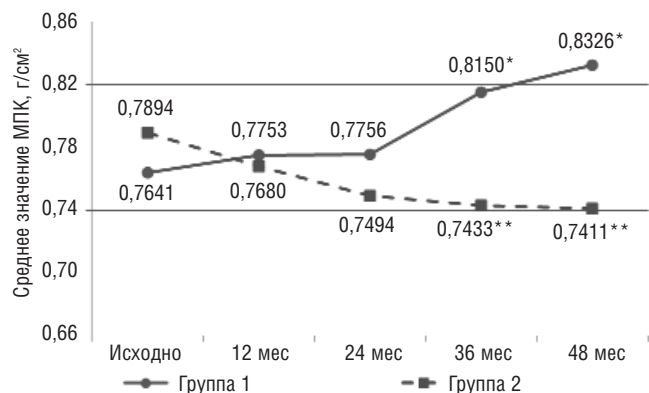


Рис. 1. Динамика абсолютных значений МПК шейки бедра. Здесь и на рис. 2–4: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями, ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой 1

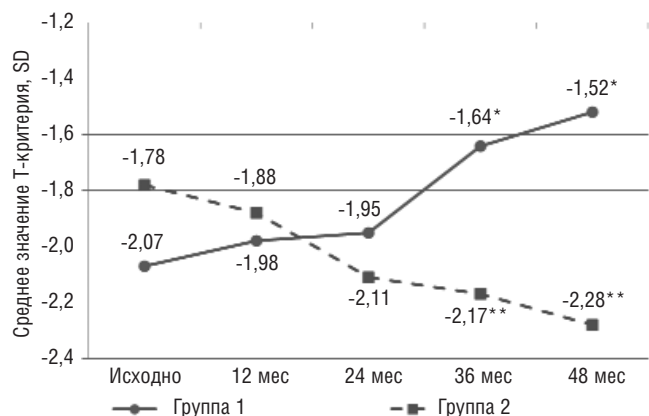


Рис. 2. Динамика Т-критерия шейки бедра

ного отдела позвоночника на фоне монотерапии МТ ($p=0,028$ и $p=0,045$ соответственно). При комбинированной терапии РТМ и МТ эти показатели оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. После 48 мес терапии абсолютные значения МПК и Т-критерий в 1-й и 2-й группах существенно не различались ($p=0,64$ и $p=0,91$ соответственно).

При анализе динамики МПК шейки бедра за 48 мес наблюдения (табл. 2) установлено, что Δ МПК 1-й группы была статистически значимо выше данного показателя 2-й группы ($p=0,00035$). В поясничном отделе позвоночника Δ МПК 1-й и 2-й групп были сопоставимы ($p=0,057$).

Обсуждение

Снижение МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника было выявлено у всех женщин в постменопаузе с диагнозом РА, что согласуется с многочисленными

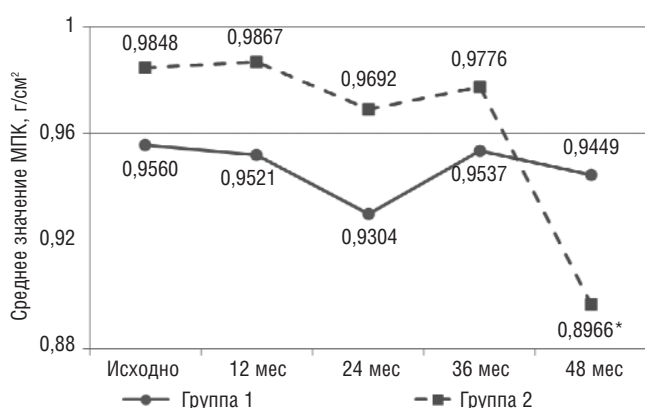


Рис. 3. Динамика абсолютных значений МПК поясничного отдела позвоночника

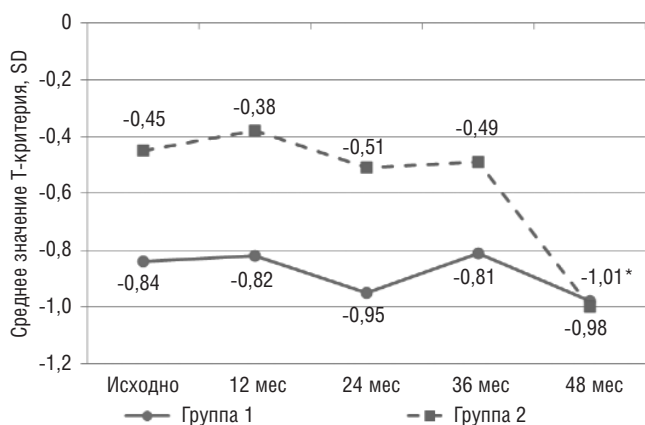


Рис. 4. Динамика Т-критерия поясничного отдела позвоночника

Таблица 2 Динамика (Δ МПК) шейки бедра и поясничного отдела позвоночника за 48 мес, $M \pm m$

Группы больных	Δ МПК шейки бедра, %	Δ МПК поясничного отдела позвоночника, %
1-я	$18,60 \pm 3,15$	$3,36 \pm 1,09$
2-я	$-5,29 \pm 0,94$	$-7,19 \pm 2,11$
p (различия между 1-й и 2-й группами)	0,00035	0,057

ми результатами клинических исследований о негативном влиянии РА на системное ремоделирование костной ткани [4, 9].

К настоящему времени получены данные о влиянии различных БПВП на МПК. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано отсутствие отрицательного воздействия малых доз МТ, применяемых для лечения РА, на риск развития ОП и частоту малотравматических переломов [10]. Ингибитор ФНО α инфликсимаб приводит к снижению концентрации растворимого RANKL («прорезорбтивный» цитокин) и нормализации содержания ОПГ («антирезорбтивный» медиатор), способствуя тем самым сохранению МПК [8, 11]. Существуют единичные исследования по изучению влияния РТМ на костное ремоделирование. В исследованиях REFLEX и IMAGE продемонстрирована способность комбинированной терапии РТМ и МТ замедлять прогрессирование суставной деструкции при РА [12, 13]. М. Boumans и соавт. [14] считают, что уменьшение числа синовиальных предшественников остеокластов и экспрессии RANKL, а также увеличение отношения ОПГ/RANKL в сыворотке объясняют антидеструктивный эффект РТМ. G. Wheeler и соавт. [15], изучавшие роль В-клеток в формировании кости и ее резорбции при воспалении у пациентов с РА, отмечают, что на фоне терапии РТМ снизилась клиническая активность заболевания и замедлилось костное ремоделирование.

Активный воспалительный процесс — очевидная причина не только суставной деструкции и мышечной слабости, ведущих к функциональным нарушениям, но и снижения МПК и, как следствие, переломов костей. РТМ вызывает деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов, участвующих в развитии хронического воспаления и прогрессирующей костной деструкции при РА [8].

В настоящей работе отмечена тенденция к стабилизации показателей МПК шейки бедра после двух курсов терапии РТМ, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания на фоне комбинированной терапии РТМ и МТ. Достоверное повышение МПК шейки бедра определяется после трех курсов комбинированной терапии РТМ и МТ и сохраняется через 48 мес после начала лечения. В поясничном отделе позвоночника при монотерапии МТ зарегистрировано снижение МПК, в то время как в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, МПК существенно не менялась.

Таким образом, комбинированная терапия РТМ и МТ, приводящая к деплеции В-клеток, уменьшению воспалительной активности и замедлению деструкции суставов при РА, может также способствовать увеличению МПК, однако конкретные механизмы воздействия на системное костное ремоделирование требуют дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):13-7 [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):13-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1454
2. Каратеев ДЕ, Раденска-Лоповок СГ, Насонова ВА. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинко-морфологические сопоставления. Терапевтический архив. 2003;(5):12-20 [Karateev DE, Radenska-Lopovok SG, Nasonova VA. The synovium in the early stages of rheumatoid arthritis: clinical and morphological comparisons. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2003;(5):12-20 (In Russ.)].
3. Раскина ТА, Летаева МВ. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):21-4 [Raskina TA, Letaeva MV. Bone mineral density with men at various clinical variants of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):21-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-598
4. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва; 2011. 270 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical guidelines]. Moscow; 2011. P. 270].
5. Goldring SR. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(1):12. doi: 10.1186/ar1518
6. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, et al. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*. 2006;12(1):17-25. doi: 10.1016/j.molmed.2005.11.007
7. Насонов ЕЛ. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб). Русский медицинский журнал. 2006;25:1778-82 [Nasonov EL. New directions for rheumatoid arthritis therapy: perspectives of monoclonal antibodies against B-lymphocytes (rituximab). *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2006;25:1778-82 (In Russ.)].
8. Насонов ЕЛ. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва; 2012. 344 с. [Nasonov EL. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [The anti-B-cell therapy in rheumatology: the focus on rituximab]. Moscow; 2012. 344 p.].
9. Kanis JA, Johanson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2000;19:893-9.
10. Григорьева НВ. Метотрексат и костная ткань. Новости медицины и фармации. 2009;19:293 [Grigoreva NV. Methotrexate and bone tissue. *Novosti Mediciny i Farmacii*. 2009;19:293 (In Russ.)].
11. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand in serum of rheumatoid arthritis and their normalization after antitumor necrosis factor α treatment. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1744-53.
12. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary effectiveness and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-806. doi: 10.1002/art.22025
13. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
14. Boumans MJ, Thurlings RM, Yeo L, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200198
15. Wheeler G, Hogan VE, Teng YKO, et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011;22:3067-72. doi: 10.1007/s00198-011-1607-0

Комплексная клинико-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом

Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Амосова Н.А., Ким Ю.Е., Амосов В.И., Власов Т.Д., Трофимов В.И.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Санкт-Петербург, Россия 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Department of Pathophysiology with Course of Clinical Pathophysiology, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia 6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

Контакты: Ксения Владимировна Ночевная; k.nochevnaya@mail.ru

Contact: Ksenia Nochevnaya; k.nochevnaya@mail.ru

Поступила 24.03.16

Вовлечение в патологический процесс дыхательной системы служит достаточно частым внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА). Важно отметить, что манифестные формы встречаются лишь у 20–30% пациентов, однако субклинически протекающий процесс, выявляемый при активном скрининге, наблюдается у 70–80% больных.

Цель исследования — сопоставить значимость пульмонологических жалоб, результатов физикального обследования и данных инструментальных методов для выявления поражения легких у больных РА.

Материал и методы. В исследование включено 70 больных РА (63 женщины и 7 мужчины), в возрасте от 24 до 83 лет. Только 10% из них имели клинически манифестное поражение легких, ассоциированное с РА. Пациенты с другой пульмонологической патологией, в частности с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и др., были исключены. Проводились физикальное обследование, рентгенография/флюорография, компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) легких, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением диффузионной способности легких.

Результаты и обсуждение. Данные физикального обследования оказались неспецифичными и неубедительными. Пульмонологические жалобы (на одышку, кашель, мокроту) отмечались у 65% пациентов; изменения при объективном исследовании (коробочный перкуторный тон, жесткое дыхание, шум трения плевры) обнаружены у 40%. На рентгенограммах/флюорограммах отклонения (пневмофиброз, очаговые изменения) выявлены только в 10% случаев. Изменения при КТВР наблюдались у 92% больных, включая: легкие (бронхообструкция — 40%, ревматоидные узелки — 10%), умеренные («матовое стекло» — 60%, утолщение бронхов — 20%, плевральный экссудат — 10%, «дерево в почках» — 3%); выраженные (легочная гипертензия — 10%, бронхоэктазы — 10%, эмфизема — 5%, фиброзные изменения легочной ткани по типу «сотового легкого» — 2%). В 80% случаев ОФЭКТ показала локальную гипоперфузию в плевральных и медиастинальных отделах легких. Анализ ФВД продемонстрировал снижение диффузионной способности легких у 41%, рестриктивные нарушения — у 30% и бронхообструкцию — у 70% больных.

Выводы. Сопоставление клинических и инструментальных данных позволяет диагностировать субклиническое поражение легких у больных РА. Таким образом, для раннего выявления вовлечения легких при РА требуется использование более чувствительных методов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; поражение легких; компьютерная томография высокого разрешения; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; диффузионная способность легких.

Для ссылки: Нестерович ИИ, Ночевная КВ, Рабик ЮД и др. Комплексная клинико-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):535–542.

COMPLEX CLINICAL AND INSTRUMENTAL EVALUATION OF LUNG INJURY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Nesterovich I.I., Nochevnaya K.V., Rabik Yu.D., Speranskaya A.A., Zolotnitskaya V.P., Amosova N.A., Kim Yu.E., Amosov V.I., Vlasov T.D., Trofimova V.I.

The damage of the respiratory system is a quite common extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA). It is important to note that its clinical symptoms occur in only 20–30% of patients; however, subclinical forms identified by active screening are observed in 70–80% of patients.

Objective: to compare the significance of pulmonary complaints, the results of physical examination, and the data of instrumental studies for the detection of lung injury in patients with RA.

Subjects and methods. The study enrolled 70 RA patients (63 women and 7 men) aged 24 to 83 years. Only 10% of them had clinically evident lung injury associated with RA. Patients with other pulmonary diseases, such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, etc., were excluded. Physical examination, radiography/fluoroscopy, high-resolution computed tomography (HRCT), single-photon emission computed tomography (SPECT) of the lung, and lung function testing (LFT) with the determination of lung diffusion capacity.

Results and discussion. The data of physical examination were nonspecific and unconvincing. Pulmonary complaints (dyspnea, cough, expectoration) were seen in 65% of the patients; an objective assessment revealed changes (vesiculotympanic resonance, harsh breathing, and pleural friction rub) in 40%. The X-ray films/fluorograms displayed abnormalities (pulmonary fibrosis, focal changes) in only 10% of cases. 92% of the patients had lung HRCT changes including moderate (bronchial obstruction (40%), rheumatoid nodules (10%), ground glass opacities (60%), bronchial thickening (20%), pleural effusion (10%), tree-in-bud opacities (3%)) and severe (pulmonary hypertension (10%), bronchiectasis (10%), emphysema (5%) and lung tissue fibrotic changes as the honeycomb lung (2%)) ones. SPECT showed local hypoperfusion in the mantle and mediastinal parts of the lungs in 80% of cases. LFT analysis demonstrated reduced lung diffusion capacity in 41% of the patients, restrictive disorders in 30%, and bronchial obstruction in 70%.

Conclusion. Comparing the clinical and instrumental findings permits one to diagnose subclinical lung injury in patients with RA. Thus, the early detection of pulmonary involvement in RA requires the use of more sensitive methods.

Key words: rheumatoid arthritis; lung injury; high-resolution computed tomography; single-photon emission computed tomography; lung diffusion capacity.

For reference: Nesterovich II, Nochevnaya KV, Rabik YuD, et al. Complex clinical and instrumental evaluation of lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):535-542 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-535-542>

Ревматоидный артрит (РА) — это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Вовлечение дыхательной системы служит достаточно частым внесуставным проявлением РА. Важно отметить, что манифестные формы встречаются лишь у 20–30% пациентов, однако субклинически протекающий процесс, выявляемый при активном скрининге, наблюдается у 70–80% больных [1]. Несмотря на мало- и бессимптомное течение, поражение легких (ПЛ) становится причиной смерти 10–20% больных РА [1, 2] и занимает второе место среди всех причин летальных исходов при данном заболевании, уступая только сердечно-сосудистым осложнениям [3]. При этом 5-летняя выживаемость пациентов с тяжелыми формами ПЛ составляет всего 20–36% [2, 3].

Факторами риска развития ПЛ при РА являются курение, пожилой возраст и принадлежность к мужскому полу. В последних работах отмечено отсутствие значимой связи между активностью артрита, серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и выраженностью поражения дыхательной системы [1]. В качестве предиктора неблагоприятного течения ПЛ обсуждается уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [4].

ПЛ при РА может быть обусловлено самим заболеванием, лекарственной терапией и оппортунистическими инфекциями, риск которых возрастает на фоне базисной иммуносупрессивной терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [5]. Согласно рекомендациям по лечению РА, метотрексат (МТ) является препаратом первой линии, при этом, по данным литературы, именно он чаще других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) приводит к ПЛ [6].

Среди первичных видов ПЛ наиболее изучены его интерстициальные варианты, ассоциированные с РА: обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, организующаяся пневмония, диффузное альвеолярное повреждение, ревматоидные узелки, объединяемые ранее в общий термин «ревматоидное легкое» [3, 7]. Современные методы исследования демонстрируют вовлечение в патологический процесс всех анатомических структур дыхательной системы: легких, дыхательных путей и плевры.

Выраженность клинических симптомов со стороны дыхательной системы при РА варьирует и не всегда коррелирует с тяжестью патологического процесса в легких. Очень часто имеется несоответствие между стертой клинической картины и выраженностью изменений легких, в связи с чем актуальным является сопоставление клинико-лабораторных и инструментальных данных, результатов серологического обследования с целью определения достоверных маркеров ПЛ на ранней стадии, выявления предикторов плохого прогноза. Раннее выявление,

динамическое наблюдение и адекватную терапию ПЛ следует считать приоритетным компонентом в стратегии оказания медицинской помощи больным РА.

В настоящее время единого подхода к ранней диагностике ПЛ при РА не разработано. **Целью** данного исследования явилась оценка степени ПЛ с помощью инструментальных методов, включая рентгенографию, компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением диффузионной способности легких (ДСЛ) и сопоставление выраженности ПЛ с активностью артрита, серологическим профилем и другими факторами.

Материал и методы

В исследование включено 70 пациентов, соответствующих критериям РА Американской коллегии ревматологов (ACR, 1987). Возраст больных варьировал от 24 до 83 лет (средний возраст — 52 года); женщин было 63 (90%), мужчин — 7 (10%).

Не включались пациенты с сопутствующими пульмонологическими (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др.) и ревматическими заболеваниями (другие системные заболевания), а также лица, имеющие профессиональный контакт с пульмонотоксикантами, перенесшие лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний.

Все больные прошли анкетирование, в ходе которого фиксировались данные о наличии пульмонологических жалоб, о базисной терапии РА, о стаже курения с расчетом индекса курящего человека (ИКЧ; число выкуриваемых в день сигарет, умноженное на длительность курения в годах). Качество жизни оценивалось по валидированной версии опросника НАQ (Health Assessment Questionnaire).

Выполнялись физикальное обследование, рентгенография или флюорография легких. Определяли РФ, АЦЦП, уровень С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. Активность заболевания оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity Score). Клиническая характеристика обследованной группы представлена в табл. 1.

Больным выполнялась рентгенография кистей, по результатам которой уточнялась рентгенологическая стадия артрита по Штейнброкеру.

Для оценки состояния паренхимы легких выполнялась КТВР на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах Asteion (Toshiba) и Bright Speed (GE). Каждого пациента обследовали в положении лежа с руками за головой, без наклона гентри, сканирование выполнялось в каудокраниальном направлении (для уменьшения двигательных артефактов при невозможности полноценной задержки дыхания), с задержкой дыхания на глубоком вдохе. Напряжение 120 кВт, экспозиция одного среза 90 мАс, шаг спирали (pitch) 3,5, толщина среза 0,5 см, инкремент

реконструкции 5 мм. У 62 больных проводилась повторная КТВР на выдохе — функциональная КТВР, позволяющая оценить наличие обструктивных нарушений (неравномерность вентиляции легочной ткани, наличие «воздушных ловушек»). Эффективная эквивалентная доза облучения составляла 3,4 мЗв.

Для оценки состояния кровообращения легких выполняли ОФЭКТ на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte (США). Внутривенно вводили радиофармацевтический препарат в дозе 1,0–1,5 МБк на 1 кг массы тела исследуемого, эффективная эквивалентная доза облучения 1,2–1,8 мЗв. Для последующей синхронизации изображения ОФЭКТ и КТВР на область акромиального отростка лопатки помещали радиоактивную метку (2 МБк). Пациента обследовали в положении лежа в режиме Total Body, в течение 10–12 мин по программе Lung Spect, в положении детекторов 180°, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 на угол. Обработку исследования проводили с использованием высокочастотного фильтра Fugue-трансформации по методу Henning.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Параметр	Значение
Пол: мужчины/женщины, %	10/90
Курение, %	36
Возраст, годы, М±σ	52±13
Возраст дебюта РА, годы, М±σ	43±13
Длительность заболевания, годы, М	9
Серопозитивность по РФ, %	75
Серопозитивность по АЦЦП, %	65
DAS28, М±σ	4,39±1,48
Рентгенологическая стадия РА, %	
I	29,9
II	37,3
III	20,9
IV	11,9
Функциональный класс, %	
I	34,8
II	60,9
III	4,3

Таблица 2 Изменения легких по данным КТВР

Выраженность изменений	Характер изменений	Частота выявления, %
Легкие	Ревматоидные узелки	24,3
	Дисковидные ателектазы	8,1
	Бронхообструкция	37,8
Умеренные	«Матовое стекло» — усиление периферического легочного интерстиция	62,2
	Инфильтрация в легочной ткани	0
	Уплотнения стенок бронхов	21,6
	«Дерево в почках»	2,7
	Утолщения плевры, плевральные наслоения	21,6
	Плевральный выпот	2,7
Выраженные	Фиброзные изменения по типу «сотового легкого»	2
	Эмфизема	5,4
	Деформирующий бронхит	2,7
	Бронхоэктазы	8,1
	Легочная гипертензия	8,1

Пациентам с наиболее выраженными изменениями в легких выполняли совмещение компьютерно-томографических сканов КТВР и ОФЭКТ на рабочей станции гамма-камеры с использованием функции Fusion, в формате Dicom 3 с функцией Export-Import, в пакете Philips JetStream Workspace. В дальнейшем просматривали отдельно все три серии изображений: функциональных, анатомических и совмещенных на одном поле экрана; строили совмещенное трехмерное изображение в формате R3Mir, меняя различные фильтры.

ДСЛ по монооксиду углерода оценивали с помощью диагностического комплекса MasterScreen Diffusion Vmax Series (CareFusion, Germany 234 GmbH, Erich Jaeger) на спирометре 2130 и плетизмографе 6200 Autobox с дополнительной функцией определения ДСЛ.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы SPSS Statistics version 17.0, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся t-критерий для независимых выборок. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Различия и корреляции считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Пульмонологические жалобы имелись у 65% больных, преимущественно на одышку при физической нагрузке (52%), кашель (36%), мокроту (30%), реже — на свистящие хрипы (13%), боли в грудной клетке при дыхании (4,5%), кровохарканье (1,5%). Изменения при объективном исследовании обнаруживались у 70% пациентов: коробочный перкуторный тон (30%), жесткое и бронхиальное дыхание (50%), выслушивался шум трения плевры у 20% больных. В целом, в большинстве случаев эти проявления были неспецифическими и невыраженными. Только 10% больных имели клинически манифестное поражение легких.

Инструментальные методы исследования продемонстрировали различную чувствительность. Изменения на рентгенограммах/флюорограммах выявлены только в 10% случаев (прикорневой пневмофиброз, очаговые изменения).

КТВР показала наличие изменений разной степени выраженности у 92% больных (табл. 2). Они локализовались в легких, бронхиальном дереве, плевре, легочных сосудах (рис. 1).

Тяжесть обнаруживаемого при проведении КТВР поражения легких оценивалась для каждого испытуемого с использованием полуколичественного метода. При этом каждое выявленное изменение оценивали в баллах от 1 до 3 в зависимости от степени выраженности (в соответствии с табл. 2). Для каждого пациента определялась сумма баллов, которая варьировала от 0 до 14 ($5,05 \pm 3,65$).

По данным ОФЭКТ диффузные нарушения микроциркуляции в легких были выявлены у всех больных, у 10% из них — тяжелой степени. Снижение кровотока носило симметричный двусторонний характер и имело неравномерную выраженность в различных сегментах легких. Наблюдались два основных варианта нарушения регионального кровотока: бронхообструкция — со сниженной перфузией в пласевых отделах легких (S_I , S_{III}) и снижение кровотока по медиастинальной поверхности легких (S_{II} ,

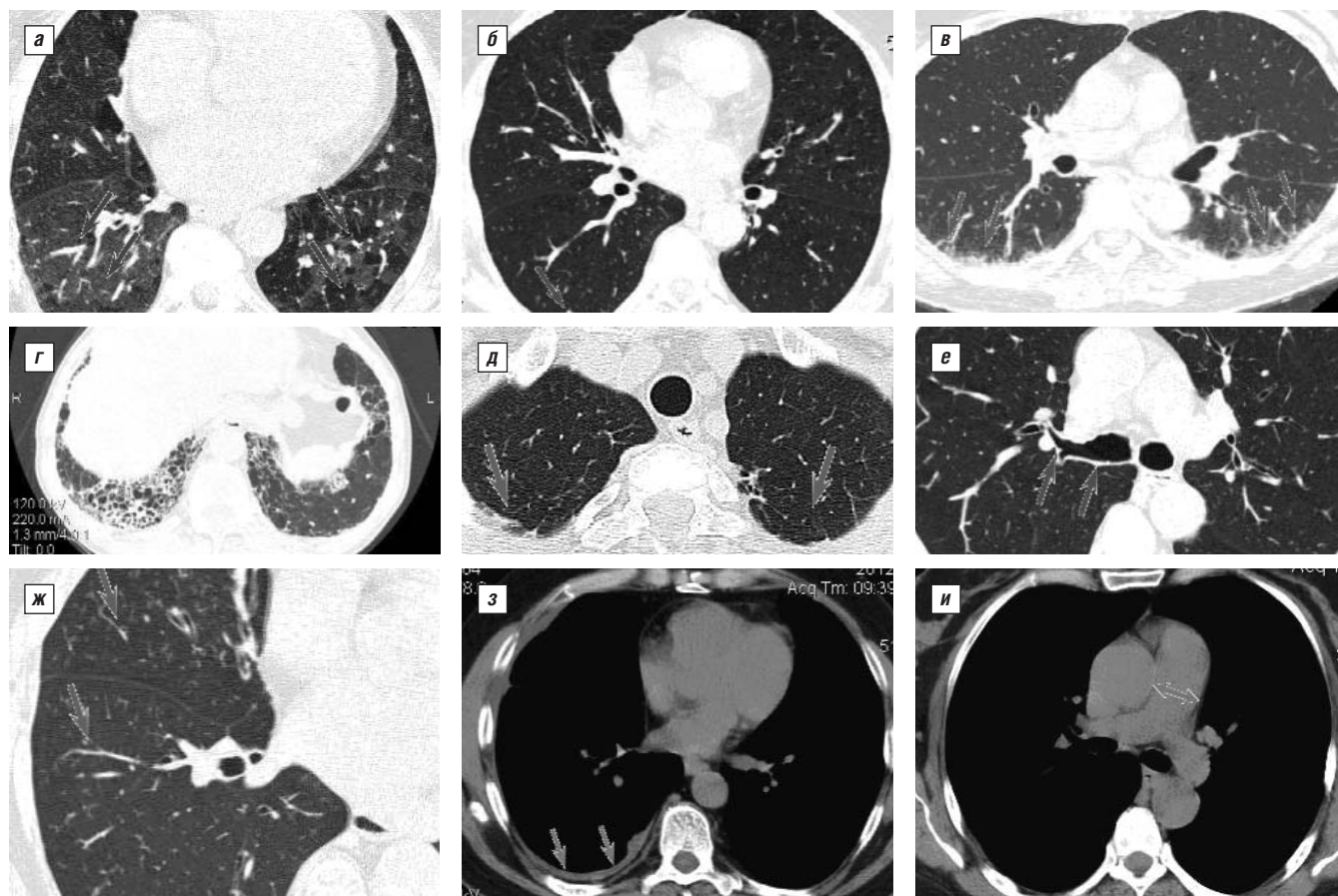


Рис. 1. КТВР-проявления ПЛ у больных РА. *а* – признаки бронхообструкции: неравномерность вентиляции легочной ткани, появление «воздушных ловушек»; *б* – ревматоидные узелки (единичные мелкие низкоплотностные очаги); *в* – инфильтративные изменения интерстициального типа; *г* – «сотное легкое» в нижних субплевральных отделах с обеих сторон, размер «сот» маленький; *д* – субплевральные фиброзные изменения в верхних отделах с обеих сторон в сочетании с проявлениями эмфиземы; *е* – неравномерное утолщение стенок крупных бронхов, деформирующий бронхит; *ж* – проявления терминального бронхиолита (уплотнение стенок мелких бронхов, заполнение их просвета мокротой с формированием картины «деревя в почках»); *з* – плевральный выпот; *и* – легочная гипертензия (расширение ствола легочной артерии)

S_{VI} , S_X), что, вероятно, служит проявлением васкулита. Более чем у половины пациентов (55–61%) изменения имелись в обоих отделах, но преобладали бронхообструктивные нарушения (табл. 3).

При совмещении результатов ОФЭКТ с данными КТВР выявленные зоны локальной гипоперфузии совпадали с участками усиления периферического легочного интерстиция, фиброзными изменениями тяжистого характера, а также проявлениями терминального бронхиолита и бронхообструкции (рис. 2). Таким образом, на регионарный кровоток в легких влияет не только структурная перестройка легочной ткани (фиброзирование), но и другие факторы (бронхиолит, бронхообструкция и др.). Важно отметить, что при анализе совмещенных

образов зона сниженного кровотока оказалась шире, чем структурные изменения легочной ткани, что, вероятно, отражает большую информативность радионуклидного исследования в оценке распространенности патологического процесса.

Анализ основных спирометрических показателей выявил изменения у 80% обследуемых. Рестриктивные нарушения имелись у 30% пациентов (у 26,7% – легкие и умеренные, у 3,3% – резкие); обструктивные – у 70% (у 66,7% – легкие и умеренные, у 3,3% – резкие). Снижение ДСЛ по монооксиду углерода было выявлено у 41% больных, из них 4,5% имели значительное ее снижение.

Статистическая обработка полученных данных была направлена на поиск корреляционных связей между

Таблица 3 Сегментарное снижение перфузии легких по данным ОФЭКТ, %

Сегменты легкого	Бронхообструкция		Сегменты легкого	Васкулит	
	правое легкое	левое легкое		правое легкое	левое легкое
S_I	30	40	S_{II}	25	40
S_{III}	35	35	S_{VI}	15	15
			S_X	10	5

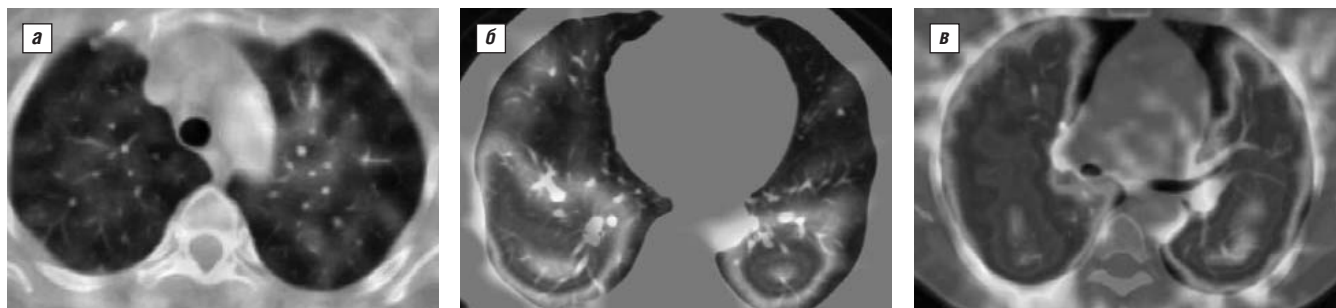


Рис. 2. Совмещение образов КТВР и ОФЭКТ легких у больных РА. а – признаки бронхообструкции (гипоперфузия плащевых отделов легких); б – гипоперфузия зоны с проявлениями терминального бронхиолита; в – гипоперфузия зоны с усилением периферического легочного интерстиция

тяжестью ПЛ, оцененной с помощью высокочувствительных методов (КТВР, ОФЭКТ, оценка ФВД и ДСЛ), и рядом предполагаемых прогностически неблагоприятных факторов. Также проводился сравнительный групповой анализ выраженности ЛП в зависимости от пола, позитивности по РФ и АЦЦП, использования БПВП, курения.

Существенных различий по характеру поражения легких у мужчин и женщин не наблюдалось, что может быть связано с несопоставимостью групп по численности (63 женщины и 7 мужчин).

Тяжесть ЛП коррелировала с возрастом больного и с возрастом дебюта РА, но не зависела от длительности заболевания (табл. 4).

Таблица 4 Корреляционный анализ выраженности легочного поражения по данным КТВР, ОФЭКТ и оценки ФВД

Параметр	Выраженность ПЛ, коэффициент корреляции Пирсона	
	по КТВР	по ОФЭКТ
Возраст	0,474**	0,628**
Возраст дебюта РА	0,417*	0,448*
Давность заболевания	х	х
Длительность курения	х	0,827**
DAS28	х	0,464**
СОЭ	0,358*	0,441*
РФ	х	х
АЦЦП	х	х
Рентгенологическая стадия артрита, функциональный класс	х	х
Кумулятивная доза МТ	-0,380*	х
Кумулятивная доза ГК	-0,530*	-0,725*
Наличие жалоб	х	х
Физикальные изменения	х	х
Изменения на рентгенограммах легких	х	х
<i>Оценка ФВД с определением ДСЛ</i>		
Рестриктивные нарушения	0,537*	0,426*
Обструктивные нарушения	0,481*	0,409*
ДСЛ	х	-0,537**

Примечание. * – корреляция значима на уровне 0,05; ** – корреляция значима на уровне 0,01; х – корреляция отсутствует; ГК – глюкокортикоиды.

Сравнительный анализ групп серопозитивных и серонегативных по РФ пациентов не выявил достоверных различий. Различия в ОФЭКТ-картине ПЛ между АЦЦП-позитивными и АЦЦП-негативными пациентами также не достигали статистической значимости.

СОЭ и DAS28 слабо коррелировали с ЛП (см. табл. 4), особенно по результатам радионуклидного исследования. При этом зависимости от рентгенологической стадии артрита и его функционального класса не установлено.

Тяжесть ЛП у больных, не получавших БПВП, была несколько выше, чем у пациентов, которые их получали, однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,095$ и $p=0,076$). Отмечалась слабая отрицательная корреляция между кумулятивной дозой МТ и выраженностью изменений легких по данным КТВР ($r=-0,380$; $p<0,05$). Подобная зависимость также выявлена для ГК ($r=-0,530$ и $r=-0,725$; $p<0,05$).

Статистически значимых различий между курящими и некурящими пациентами при сравнительном групповом анализе обнаружено не было. При этом выявлена сильная положительная корреляция между выраженностью изменений легких по данным ОФЭКТ и длительностью курения ($r=0,827$; $p<0,01$).

Тяжесть ЛП по данным КТВР и ОФЭКТ была сопоставлена с клиническими проявлениями, результатами рентгенографии/флюорографии и функциональных легочных тестов. Корреляционный анализ и сравнительный групповой анализ подтвердили отсутствие значимых связей между наличием пульмонологических жалоб и выраженностью изменений легких, наблюдавшихся при инструментальном исследовании (см. табл. 4). Отсутствовала также корреляция между результатами физического исследования и рентгенографии легких. Корреляционный анализ установил соответствие выраженности рестриктивных и обструктивных нарушений гипоперфузии, выявлявшейся при ОФЭКТ, и структурным изменениям, обнаруживаемым при КТВР ($r=0,510$; $p<0,01$). Кроме того, уменьшение легочного кровотока наблюдавшееся при ОФЭКТ, соответствовало снижению ДСЛ ($r=-0,537$; $p<0,01$).

Обсуждение

Большинством авторов отмечена склонность к бессимптомному течению ПЛ при РА [8, 9]. Возникновение пульмонологических жалоб может быть отсроченным в связи с ограничением физической нагрузки вследствие

поражения суставов. А по данным М.К. Demouelle и соавт. [4], признаки ПЛ могут быть обнаружены у АЦЦП-позитивных пациентов еще до дебюта артрита. Полученные нами результаты также отражают стертость клинической картины ПЛ: изменения в легких по данным КТВР обнаружены у 92%, в то время как клиническая манифестация наблюдалась только у 10% обследованных. У данной категории больных, как правило, обнаруживалась поздняя стадия патологического процесса с выраженным ЛП по данным КТВР.

Рентгенография продемонстрировала крайне низкую информативность (10%), выявляя признаки ПЛ только у больных с поздней стадией заболевания. Наиболее чувствительным методом выявления ЛП оказалась КТВР, что признают большинство исследователей [10]. По нашим данным, у 92% пациентов выявлены полиморфные многоуровневые изменения, которые локализовались в паренхиме легких, бронхиальном дереве, плевре, легочных сосудах, что характерно для большинства ревматических заболеваний, и в частности — для РА [10].

Радионуклидные методы исследования легких, в том числе ОФЭКТ, в настоящее время не входят в стандарт диагностики ЛП при РА, но, по результатам Ch. Kostopoulos и соавт. [11], демонстрируют высокую чувствительность в выявлении перфузионных нарушений, особенно при совмещении с изображениями, полученными при КТВР. Это сообщение подтверждается и результатами нашего исследования: изменения, выявленные при ОФЭКТ, коррелируют со структурными нарушениями по данным КТВР ($r=0,510$; $p=0,009$). Обращает на себя внимание, что при совмещении образов обоих томографических исследований зоны гипоперфузии, обнаруженные при ОФЭКТ, соответствуя участкам ПЛ, зафиксированным при КТВР, оказываются шире последних. Данное наблюдение свидетельствует о том, что нарушение микроциркуляции является важным звеном в патологическом каскаде реакций при ПЛ у больных РА, хотя в настоящее время этот процесс до конца не изучен.

Согласно современным представлениям о механизме развития ПЛ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, изложенным F.V. Castellino и J. Varga [12], инициация процесса происходит в сосудах микроциркуляторного русла, где повреждение клеток эндотелия и альвеолоцитов ведет к активации коагуляционного каскада с высвобождением ряда биологически активных веществ. Среди них: фактор роста соединительной ткани, инсулиноподобный фактор роста 1, трансформирующий фактор роста β , сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), эндотелин 1 и др. Помимо активации фибробластов и запуска процесса фиброобразования, некоторые из них (эндотелин 1, СЭФР) влияют также на процессы регуляции сосудистого тонуса и ангиогенеза [12]. Таким образом, с учетом патогенеза ЛП при системных заболеваниях, можно предположить, что в обнаруженных при ОФЭКТ областях гипоперфузии, не измененных по данным КТВР, со временем происходит формирование фиброза. Вероятно, ОФЭКТ может быть использована для выявления латентного поражения легких.

Высокая частота бронхиальной обструкции у больных системными заболеваниями, в том числе РА, в насто-

ящее время обсуждается во многих работах. Нередким клинико-морфологическим вариантом поражения легких при РА является облитерирующий бронхиолит, при котором бронхообструкция и снижение ДСЛ могут предшествовать развитию прогрессирующего ПЛ. В то же время S. Mogi и соавт. [13] доказали, что бронхообструктивный тип ФВД встречается и у больных, не имеющих картины бронхиолита, а также при полном отсутствии патологических изменений по данным КТВР. У 70% наших пациентов спирометрический анализ показал наличие бронхообструктивных нарушений, которые выявлялись также при КТВР (мозаичность вентиляции с образованием воздушных ловушек при функциональном исследовании на выдохе) и ОФЭКТ (снижение кровотока в плащевых отделах), что сопоставимо с данными большинства отечественных и зарубежных исследователей [7, 8, 13, 14]. Некоторые авторы наблюдали корреляцию между выраженностью обструктивных нарушений и активностью артрита [15]. Отмечалась также большая выраженность бронхообструкции у курящих [13, 14]. Нашими данными на настоящем этапе исследования это не подтверждается. Сравнение показателей бронхиальной проводимости у курящих и некурящих больных показало отсутствие статистически значимых различий в этих подгруппах. Однако наличие бронхообструктивных нарушений у больных РА требует дальнейшего изучения.

У 41% обследуемых выявлено снижение ДСЛ, что может быть проявлением альвеолита или васкулита [7]. Основными механизмами снижения ДСЛ при интерстициальном поражении в связи с аутоиммунным процессом являются уменьшение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны легких вследствие воспалительного отека и сокращение функционально активной поверхности легких с нарушением вентиляционно-перфузионных отношений. Поэтому особый интерес вызывает наличие корреляционной связи между уровнем кровотока в легких по данным ОФЭКТ и величиной ДСЛ, что вновь возвращает нас к роли сосудистого компонента в ПЛ при РА.

Выявленное в ходе корреляционного анализа соответствие степени снижения показателей функциональных легочных тестов выраженности изменений легких по результатам визуализирующих исследований, а также малоинвазивность и отсутствие лучевой нагрузки обосновывают использование оценки ФВД как скринингового метода для выявления ПЛ при РА [7]. В проспективном исследовании L.S. Avnon и соавт. [14] зафиксировано ухудшение спирометрических показателей после 5 лет наблюдения у большинства больных, что свидетельствует о необходимости динамического обследования пациентов с РА. Важно отметить, что среди всех рассмотренных признаков ПЛ только снижение ДСЛ обсуждается в современной литературе как предиктор прогрессирования заболевания [16], поэтому исследование ДСЛ целесообразно включить в стандарт обследования больных РА. Однако, учитывая низкую специфичность спирометрических показателей, при выявлении функциональных нарушений по данным оценки ФВД и ДСЛ для уточнения их причины необходимо использовать визуализирующие методы [17].

Важным аспектом в изучении проблемы поражения дыхательной системы при РА является поиск предрасполагающих факторов и предикторов плохого прогноза, по-

звolyающих вычлeнить группы высокого риска. В нашем исследовании получены убедительные данные, свидетельствующие о неблагоприятном течении ПЛ у пациентов с РА, дебютировавшим в среднем и пожилом возрасте, что совпадает с мнением ряда авторов [16]. При этом давность заболевания особого значения не имела: ПЛ выявлялось как у длительно болеющих пациентов, так и в дебюте РА [18].

Некоторые авторы указывают на мужской пол в числе факторов риска развития интерстициального ПЛ [7, 8, 16, 19], в то время как другие исследователи это не подтверждают. Среди наших пациентов преобладали женщины (90%), при этом все мужчины (10%) имели ПЛ. Роль курения также обсуждается в литературе как предрасполагающий фактор развития ПЛ при РА [9]. Мы наблюдали отчетливую положительную корреляцию между выраженностью изменений в легких по данным ОФЭКТ и длительностью курения ($r=0,827$; $p<0,01$).

В ряде работ отмечалась прогностическая значимость серопозитивности по РФ [18, 20], но мы не выявили связи этого показателя с ПЛ. Стоит отметить, что аналогичные результаты получили и другие исследователи [1, 19]. Так, в работе Y. Yin и соавт. [21] обследование 285 больных РА показало отсутствие связи между уровнем РФ и ПЛ. Что касается позитивности по АЦЦП, то наши результаты не позволяют исключить ее из списка факторов риска. По мнению подавляющего большинства исследователей, высокий уровень АЦЦП сопряжен с риском неблагоприятного течения ПЛ и развитием пневмофиброза, что отражает взаимосвязь АЦЦП и экстраартикулярных проявлений РА [4, 8, 20].

Активность артрита, которая оценивалась по СОЭ и DAS28, по данным ряда авторов, коррелирует с тяжестью ПЛ [15, 18, 20]. Важно отметить, что указанная связь при проведении ОФЭКТ прослеживается лучше, чем при использовании КТВР, что может свидетельствовать о динамичности изменения легочного кровотока на фоне меняющейся активности системного воспаления и не противоречит рассмотренным выше представлениям о патогенезе ПЛ.

Значение БПВП для возникновения и прогрессирования ПЛ при РА и других системных заболеваниях является в настоящее время горячо обсуждаемой темой среди ревматологов и специалистов смежных областей. В современных работах взгляды на данную проблему неоднозначны. Накопленный опыт свидетельствует о том, что индуцированное ПЛ может развиваться при использовании как традиционных БПВП, так и ГИБП [5]. Выявляемые при КТВР картины ПЛ, обусловленного медикаментозной терапией и самим заболеванием, абсолютно идентичны [6], что крайне осложняет диагностику и тактику ведения больных с ПЛ, впервые выявленным на фоне применения БПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверкиева ЮВ, Раскина ТА, Малышенко ОС и др. Интерстициальное поражение легких у больной ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;8(1):27-30 [Averkieva YV, Raskina TA, Malyshechenko OS, et al. Interstitial lung disease in a female patient with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-27-30
2. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis – interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):372-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC
3. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011 Jun;37(6):1411-7.
4. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoanti-

Наиболее изученным вариантом лекарственного ПЛ при РА являются изменения, возникающие при назначении МТ. Он используется как препарат первой линии и может индуцировать пневмонит, имеющий, как правило, яркую клиническую симптоматику и плохой прогноз и требующий безотлагательной отмены препарата [5]. Однако остается нерешенным вопрос о потенциальном влиянии МТ на ПЛ, обусловленное основным заболеванием. Ряд авторов утверждают, что связанный с МТ пневмонит представляет собой вариант идиосинкразии, его развитие непредсказуемо и не зависит от недельной и кумулятивной дозы препарата [5, 6]. Некоторыми исследователями отмечено прогрессирование легочного фиброза у больных, уже имеющих ПЛ и принимающих МТ [9], в то время как другие авторы опровергают данный факт [8].

В настоящей работе у больных, получающих БПВП, отмечалось менее выраженное снижение ДСЛ, чем у тех, кому такое лечение не проводилось. Это отражает позитивное влияние БПВП на внесуставные проявления РА, в частности, на ПЛ. В подгруппе больных, принимающих МТ, проведенный корреляционный анализ между кумулятивной дозой препарата и выраженностью изменений в легких показал положительный эффект от его использования, что характеризовалось меньшей тяжестью ПЛ. Учитывая ранее описанную связь между тяжестью ПЛ и активностью артрита, можно предположить, что достижение ремиссии РА будет способствовать снижению риска ПЛ при РА.

Выводы

- Для больных РА характерно малосимптомное течение ПЛ, что выявляется при сопоставлении клинических и инструментальных данных.
- С учетом низкой диагностической значимости рентгенографии для ранней диагностики ПЛ целесообразно применять высокочувствительные методы: КТВР, ОФЭКТ, а также оценку ФВД с определением ДСЛ.
- Наибольшей диагностической информативностью обладает комбинация ОФЭКТ и КТВР, которая позволяет сопоставить функциональные и анатомические изменения легких.

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.

- bodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):1756-61. doi: 10.1002/art.34344
5. Муравьев ЮВ. Поражение легких у больных ревматоидным артритом, вызванное применением базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):80-5 [Muravyev YV. Lung lesion caused by the use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(6):80-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-828
 6. Manjunatha Y, Seith A, Kandpal H, Das C. Rheumatoid arthritis: spectrum of computed tomographic findings in pulmonary diseases. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2010 Nov-Dec;39(6):235-46.
 7. Мазуров ВИ, Богданов АН. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;41(1):52-6 [Mazurov VI, Bogdanov AN. Diagnosis and treatment of pulmonary lesion in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(1):52-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1136
 8. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1995 Feb;24(4):242-54. doi: 10.1016/S0049-0172(95)80034-4
 9. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 28;168(2):159-66. doi: 10.1001/archinternmed.2007.59
 10. Терновой СК, Шеянов МВ, Фоминых ЕВ и др. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике поражений легких у больных ревматоидным артритом. Медицинская визуализация. 2009;(5):33-8 [Ternovoy SK, Sheyanov MV, Fominih EV, et al. Multislice computed tomography in the diagnosis of lung lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya Vizualizatsiya.* 2009;(5):33-8 (In Russ.)].
 11. Kostopoulos Ch, Koutsikos J, Toubanakis C, et al. Lung scintigraphy with nonspecific human immunoglobulin G (99m Tc-HIG) in the evaluation of pulmonary involvement in connective tissue diseases: correlation with pulmonary function tests (PFTs) and high-resolution computed tomography (HRCT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Feb;35(2):343-51. doi: 10.1007/s00259-007-0599-7
 12. Castellino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):213. doi: 10.1186/ar3097
 13. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011 Apr;21(2):164-73. doi: 10.3109/s10165-010-0376-5
 14. Avnon LS, Manzur F, Bolotin A, et al. Pulmonary functions testing in patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2009 Feb;11(2):83-7.
 15. Perez-Darame R, Mejia M, Mateos-Toledo H, Rojas-Serrano J. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity. *Reumatol Clin.* 2015;11:12-6. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.007
 16. Assayag D, Lubin M, Lee JS, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014 May;19(4):493-500. doi: 10.1111/resp.12234
 17. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1397-405. doi: 10.1378/chest.09-0444
 18. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2011 Feb;30(2):217-21. doi: 10.1007/s10067-010-1492-5
 19. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1676-82. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
 20. Бестаев ДВ, Божьева ЛА, Никонорова НО и др. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):277-82 [Bestaev DV, Bozhyeva LA, Nikonorova NO, et al. Comparative clinical, laboratory, and instrumental evaluation of interstitial lung changes in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):277-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-277-282
 21. Yin Y, Liang D, Zhao L, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014 Apr 17;9(4):e92449. doi: 10.1371/journal.pone.0092449. eCollection 2014.

Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный раусі-иммунный гломерулонефрит

Бекетова Т.В.¹, Фролова Н.Ф.², Столяревич Е.С.²,
Волков М.Ю.¹, Котенко О.Н.², Александрова Е.Н.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52», Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²123182 Москва, ул. Пехотная, 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3, Pekhotnaya St., Moscow 123182

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact:
Tatyana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 30.05.16

Одной из наиболее распространенных причин быстро прогрессирующего гломерулонефрита (ГН) является так называемый раусі-иммунный (малоиммунный) ГН с полулуниями, который характеризуется отсутствием свечения в образцах ткани почки при иммунофлюоресцентной микроскопии и присутствием гиперпродукции антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). Вместе с тем в ряде случаев раусі-иммунного ГН АНЦА в сыворотке крови отсутствуют. На основании собственного опыта наблюдения авторами представлена клиничко-морфологическая характеристика больных АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН и проанализированы данные литературы.

Материал и методы. В ретроспективное исследование вошли 8 пациентов с АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН, которые с 2011 по 2015 г. наблюдались в двух российских центрах, нефрологическом и ревматологическом.

Результаты и обсуждение. По нашим данным, у 6% пациентов с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом (СВ) с поражением почек и/или раусі-иммунным ГН АНЦА не определяются. Средний возраст начала заболевания у АНЦА-негативных больных составил 50 ± 18 лет (от 19 до 74 лет), соотношение мужчин и женщин — 1:1. В четырех случаях (50%) диагностирован микроскопический полиангиит, в двух — гранулематоз с полиангиитом, еще у двух пациентов присутствовало изолированное поражение почек. Бирмингемский индекс активности СВ в среднем составил $19,6 \pm 7,9$. Гематурия наблюдалась во всех случаях и у четверых была массивной. Средняя суточная протеинурия — $3,4 \pm 2,7$ г, у троих пациентов (38%) отмечен нефротический синдром. Средний уровень креатинина крови — 704 ± 405 мкмоль/л, у шести пациентов (75%) ГН характеризовался быстро прогрессирующим течением, и пяти потребовалось лечение гемодиализом. В большинстве случаев при морфологическом исследовании почки определялись полулуния (в среднем в 52% клубочков), у одного больного — гломерулосклероз. У всех пациентов отмечалась разная степень выраженности фиброз интерстиция. В результате лечения в 3 случаях (38%) была достигнута ремиссия. Частота летальных исходов составила 38%. Интересно, что данные нашей группы, так же как и полученные в европейских когортах, имели некоторые отличия от исследований, проведенных в Азии, по данным которых при биопсии почки чаще выявляли клубочки с полулуниями, была выше протеинурия и хуже «почечная выживаемость».

Таким образом, в 3–39% случаев раусі-иммунного ГН с полулуниями в сыворотке крови отсутствуют АНЦА, но клиничко-морфологическая картина соответствует АНЦА-ассоциированному СВ. Биопсия почки помогает установить верный диагноз, своевременно назначить индукционное лечение и улучшить прогноз.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; гломерулонефрит.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Фролова НФ, Столяревич ЕС и др. Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный раусі-иммунный гломерулонефрит. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):543–552.

PROBLEMS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS: IN THE FOCUS OF ANCA-NEGATIVE PAUCI-IMMUNE GLOMERULONEPHRITIS

Beketova T.V.¹, Frolova N.F.², Stolyarevich E.S.², Volkov M.Yu.¹, Kotenko O.N.², Aleksandrova E.N.¹

One of the most common causes of rapidly progressive glomerulonephritis (GN) is the so-called pauci-immune crescentic GN that is characterized by no luminescence in kidney tissue samples during immunofluorescence microscopy and by the hyperproduction of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). At the same time, serum ANCAs are absent in a number of cases of pauci-immune GN. Based on their own experience, the authors present the clinical and morphological characteristics of patients with ANCA-negative pauci-immune GN and analyze the data available in the literature.

Subjects and methods. This retrospective study included 8 patients with ANCA-negative pauci-immune GN, who were followed up at two Russian centers (the Center of Nephrology and the Center of Rheumatology) in 2011 to 2015.

Results and discussion. According to our data, ANCAs are not detectable in 6% of the patients with ANCA-associated systemic vasculitis (SV) with renal involvement and/or pauci-immune GN. The mean age at onset of the disease in the ANCA-negative patients was 50 ± 18 years (range 19 to 74 years); the male/female ratio was 1:1. Four (50%) cases were diagnosed with microscopic polyangiitis; 2 cases had granulomatosis with polyangiitis; isolated renal injury was present in other 2 patients. The Birmingham SV activity index averaged 19.6 ± 7.9 . Hematuria was observed in all cases and it was massive in 4. The mean daily urinary protein level was 3.4 ± 2.7 g; three (38%) patients were observed to have nephrotic syndrome. The blood creatinine level averaged 704 ± 405 μ mol/l; GN was characterized by a rapidly progressive course in 6 (75%) patients; hemodialysis was needed in 5. A morphological study of the kidney determined crescents (in on an average of 52 glomeruli) in the majority of cases and glomeru-

losclerosis in one patient. All the patients were observed to have varying degrees of interstitial fibrosis. Three (38%) treated patients achieved remission. The mortality rates were 38%. Interestingly, the data from our group as well those obtained by the study of European cohorts were slightly different from those of the studies conducted in Asia, according to which a renal biopsy more frequently revealed glomerular crescents; the levels of protein in the urine were higher and renal survival was worse.

Thus, serum ANCA are absent in 3–39% of cases of pauci-immune crescentic GN, but the clinical and morphological picture corresponds to ANCA-associated SV. A kidney biopsy helps establish the correct diagnosis, timely use induction treatment, and improve prognosis.

Key words: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; glomerulonephritis.

For reference: Beketova TV, Frolova NE, Stolyarevich ES, et al. Problems in the diagnosis and treatment of ANCA-associated systemic vasculitis: In the focus of ANCA-negative pauci-immune glomerulonephritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):543–552 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-543-552>

Заболевания из группы системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), к которым относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и гломерулонефрит (ГН), обусловленный локальным почечным васкулитом [1], характеризует единство иммунных нарушений в виде гиперпродукции АНЦА и идентичность морфологических изменений в почках в виде так называемого рауси-иммунного (малоиммунного) ГН с полулуниями, при котором отсутствует свечение иммуноглобулинов и фрагментов системы комплемента при иммунофлюоресцентной микроскопии [2, 3].

Рауси-иммунный ГН с полулуниями развивается у 55–85% больных АНЦА-СВ. В его основе лежат фибриноидный некроз капилляров клубочков и экстракапиллярная клеточная пролиферация в пространстве Боумена с формированием полулуний [4, 5], которые постепенно сдавливают капилляры клубочка и затрудняют образование первичной мочи, вплоть до олигоурии и анурии. Клеточные полулуния представлены пролиферирующими париетальными эпителиальными клетками, макрофагами, с присутствием нейтрофилов и лимфоцитов. Без своевременного и адекватного лечения клеточные полулуния быстро трансформируются в фиброзные с последующим склерозом и гиалинозом клубочков, параллельно наблюдаются инфильтрация и склероз почечного интерстиция, атрофия канальцев [6].

Рауси-иммунный ГН является одной из наиболее распространенных причин быстро прогрессирующего ГН (БПГН), для которого характерно стремительное (в течение 3 мес) ухудшение функции почек, сопровождающееся повышением уровня креатинина сыворотки крови более чем в два раза при активном мочевом осадке [7], при этом быстрое прогрессирование ГН в первую очередь связано с образованием полулуний в подавляющем числе клубочков. В большинстве случаев рауси-иммунный ГН служит проявлением АНЦА-СВ и нередко рассматривается как его синоним [6].

АНЦА не только являются общепризнанным серологическим маркером СВ [8, 9], но и играют ключевую патогенетическую роль, подтвержденную многочисленными экспериментами *in vitro* и *in vivo* [10–12], что прежде всего связано с патологической активацией нейтрофилов, клеточными иммунными реакциями, индуцируемыми АНЦА. Тем не менее в ряде случаев рауси-иммунного ГН с полулуниями в сыворотке крови отсутствуют АНЦА, доля таких пациентов составляет 10–20% [13–15]. Интересно, что при локальной форме ГПА, ограниченной поражением респираторного тракта, частота АНЦА-негативных случаев может достигать 40% [16–18], что не объясняется только су-

ществованием объективных проблем выявления АНЦА в сыворотке крови больных [19].

Механизмы повреждения почек при АНЦА-негативном рауси-иммунном ГН, который может сопровождаться экстраренальными проявлениями, не расшифрованы. Получены подтверждения ключевой роли активации нейтрофилов, что сближает эту патологию почек с АНЦА-СВ [15, 20, 21]. Клинические данные свидетельствуют об ассоциации АНЦА-негативности с увеличением тяжести поражения гломерул, тубулоинтерстициальным фиброзом и ухудшением почечного прогноза [15, 22, 23], что, видимо, следует учитывать при планировании индукционной терапии.

Несомненно, изучение серонегативных случаев имеет важное значение для расшифровки рауси-иммунного ГН. За последние годы опубликованы результаты ряда когортных исследований в Европе, Великобритании, США, Китае, Индии [20, 24–27]. В России это первое клиническое исследование АНЦА-негативного рауси-иммунного ГН, объединившее опыт нефрологов и ревматологов.

Материал и методы

В ретроспективное объединенное когортное исследование вошли случаи ГН с доказанной гиперпродукцией АНЦА и/или с морфологически подтвержденным рауси-иммунным ГН, которые с 2011 по 2015 г. наблюдались в ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» и/или ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия). Все случаи соответствовали определениям АНЦА-СВ, принятым в 2012 г. на конференции в Chapel Hill [1]. Во всех случаях были исключены IgA-ассоциированный васкулит (Шенлейна–Геноха), узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков (БМК), злокачественные новообразования, гематологическая патология, хронические инфекции (в том числе вирусы гепатита В и С, ВИЧ, туберкулез).

Для дифференциальной диагностики между отдельными нозологическими формами АНЦА-СВ проводили анализ на соответствие международным классификационным критериям ГПА и ЭГПА [28, 29], суррогатным критериям васкулита и гранулематоза [30, 31], современному определению МПА [1].

Оценка тяжести клинических проявлений СВ осуществлялась с использованием Бирмингемского индекса клинической активности (BVAS) [32]. Для клинической характеристики поражения почек учитывали уровень креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [33], изменение диуреза, степень протеинурии, эритроцитурии, наличие и степень артериальной гипертензии и периферических отеков.

У всех пациентов в сыворотке крови исследовали АНЦА с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) и/или иммуноферментного анализа (ИФА).

Для морфологической верификации рауси-иммунного ГН использовали светооптическое и иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптатов. Оценивали выраженность экстракапиллярной реакции с учетом процента клубочков с полулуниями, степень зрелости полулуний, выраженность склеротических изменений с определением числа клубочков с явлениями склероза, распространенность интерстициального фиброза.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США).

Результаты

В исследование включен 141 пациент, 80 из них были представлены ГБУЗ «ГКБ №52» и 61 – ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, часть пациентов одновременно наблюдались в двух центрах. В 8 случаях из 141 (6%) при биопсии почки была получена картина рауси-

иммунного ГН, но в сыворотке крови не обнаружены АНЦА. Атипичное свечение при определении АНЦА с помощью НРИФ также отсутствовало. Клиническая характеристика 8 пациентов с АНЦА-негативным рауси-иммунным ГН представлена в табл. 1. Средний возраст больных составил 50 ± 18 лет, соотношение мужчин и женщин – 1:1, средняя длительность наблюдения – 12 (3–24) мес. Из 8 пациентов шестеро имели коморбидную патологию, способную оказывать влияние на функцию почек, включая продолжительную артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), длительный прием анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов, стентирование коронарных артерий в анамнезе.

Период от появления первых признаков заболевания до установления диагноза в среднем составил 2,5 (1–7) мес. В 6 случаях ГН характеризовался быстро прогрессирующим течением, среднее содержание креатинина сыворотки крови – 704 ± 405 (129–1339) мкмоль/л, 5 пациентам потребовалось лечение ГД. Гематурия присутствовала у всех пациентов и у 4 была массивной (эритроциты сплошь в поле зрения или макроге-

Таблица 1 Характеристика собственной группы больных с АНЦА-негативным рауси-иммунным ГН (n=8)

п	Пол	Возраст, годы	В активную стадию заболевания							Биопсия почки	Лечение	Длительность наблюдения, мес	Исход	
			креатинин, мкмоль/л	эритро-цитурия	СПУ, г/сут	ГД	поражение органов	BVAS	СОЗ, мм/ч					СРБ, мг/л
1	М	65	1339 (БПГН)	Макро-гематурия	2,5	+	Л	16	37	12	Полулуния – 25% (фиброзно-клеточные – 13%, фиброзные – 22%), склероз клубочков – 26%, фиброз интерстиция – 40%	ЦФ, ГК, ВВИГ ГД	12	Ремиссия, отмена ГД
2	Ж	74	844 (БПГН)	До 340 в поле зрения	4,8	+	Л, С, А, М, Т	26	67	78	Полулуния – 20%, склероз клубочков – 40%, фиброз интерстиция – 30%	ЦФ, РТМ, ГК	3	Летальный (двусторонняя пневмония)
3	Ж	19	870 (БПГН)	До 8 в поле зрения	1	+	Л	16	37	21	Полулуния (фиброзные) – 100%, фиброз интерстиция – 70%	ЦФ, ГК, ГД	24	ГД
4	Ж	47	780 (БПГН)	Все поля зрения	0,8	+	Л, ПН, Г, А, М, Т	32	73	69	Полулуния – 61% (фиброзно-клеточные – 28%, фиброзные – 33%), склероз клубочков – 39%, фиброз интерстиция – 50%	ЦФ, ГК, ГД	6	ГД
5	М	54	950 (БПГН)	Все поля зрения	2,7	+	Л, ЛОР, ПН, К, А, М, Т	28	51	81	Полулуния (фиброзно-клеточные) – 90%, фиброз интерстиция – 50%	ЦФ, ГК, плазма-ферез, ГД	12	Летальный (активность ГПА)
6	М	65	540 (БПГН)	До 60 в поле зрения	8,8	+	М, А	13	31	15	Полулуния (фиброзно-клеточные) – 37%, фиброз интерстиция – 30%	РТХ, ГК, ГД	4	Летальный (псевдо-мембранозный колит, кишечное кровотечение)
7	М	36	182	Макро-гематурия	4,7	–	ПН, Т	16	70		Склероз клубочков – 17%, фиброз интерстиция – 15%	ЦС, ММФ, ГК	12	Ремиссия
8	Ж	41	129	До 15 в поле зрения	1,8	–	А, Т	10	94	22	Полулуния – 79% (фиброзно-клеточные – 64%, фиброзные – 14%), склероз клубочков – 21%, начальный фиброз интерстиция	ЦФ, ММФ, ГК	26	Ремиссия

Примечание. СПУ – суточная протеинурия, ГД – гемодиализ, ЦФ – циклофосфан, ГК – глюкокортикоиды, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, РТМ – ритуксимаб, ЦС – циклоспорин, ММФ – микофенолата мофетил, Л – легкие, ЛОР – ЛОР-органы, Г – глаза, ПН – периферическая нервная система, С – сердце, К – кожа, А – артрит/артралгии, М – миалгии, Т – повышение температуры тела, М – мужской, Ж – женский.

матурия). Средняя СПУ — $3,4 \pm 2,7$ (0,8–8,8) г, развернутый нефротический синдром (НС) отмечен в трех случаях. АГ наблюдалась у 6 пациентов.

При иммунофлюоресцентном исследовании почки во всех случаях отсутствовали иммунные депозиты. При морфологическом исследовании клеточные, фиброзно-клеточные и/или фиброзные «полулуния» в клубочках присутствовали у 7 больных (в 20–100% клубочков), глобальный и/или сегментарный гломерулосклероз — у 5 (в 17–40% клубочков), у всех отмечалась разной степени выраженности фиброз интерстиция (от небольших очаговых изменений до поражения 70% почечной паренхимы).

Во всех наблюдениях присутствовали экстраренальные проявления СВ. В результате анализа клинических данных у четырех пациентов диагностирован МПА, у двух — ГПА, в двух случаях не представлялось возможным определить нозологическую принадлежность заболевания. При оценке клинической активности BVAS в среднем составлял $19,6 \pm 7,9$ балла.

Лихорадка наблюдалась у пяти пациентов, артралгии (преимущественно мелких суставов) — у пяти, миалгии — у четырех. Кожные геморрагические высыпания на конечностях присутствовали в одном случае. У одного пациента наблюдалась вовлеченность в патологический процесс ЛОР-органов в виде синусита и отита, еще у одного — поражение глаз в виде псевдотумора орбиты и конъюнктивита. У пяти пациентов при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) было диагностировано поражение легких в виде инфильтратов в легочной паренхиме или участков «матового стекла», что в одном случае сочеталось с экссудативным плевритом. Признаки патологии сердца присутствовали у одного пациента. Поражение периферической нервной системы наблюдалось у троих в виде множественного мононеврита.

Лечение включало высокие дозы ГК, у четырех больных в сочетании с ЦФ, у одного — с ЦС, у двух — с ММФ. Два пациента получали РТМ, один — ВВИГ, еще одному проводился плазмаферез.

В результате лечения в трех случаях достигнута ремиссия, в том числе у одного пациента — с отменой ГД. Общая частота летальных исходов составила 38% (3 из 8), двое умерли от инфекционных осложнений, еще один пациент — от прогрессирования ГПА.

В качестве иллюстрации приводим одно из клинических наблюдений (№1).

Пациент с 60 лет страдает АГ (максимально до 180/100 мм рт. ст.) и СД 2-го типа, который он контролировал приемом пероральных сахароснижающих препаратов. В возрасте 65 лет, в марте 2015 г., отметил окрашивание мочи в красный цвет, вскоре появились и стали нарастать общая слабость и головокружение. 30 марта 2015 г. на улице потерял сознание и был госпитализирован в стационар, где диагностированы перелом V пястной кости без смещения, сотрясение головного мозга. При обследовании выявлены макрогематурия

и повышение уровня креатинина сыворотки до 1007 мкмоль/л. В связи с дальнейшим прогрессированием почечной недостаточности (креатинин до 1339 мкмоль/л) вскоре переведен в ГБУЗ «ГКБ №52».

При поступлении в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ №52» наблюдались гиперазотемия (креатинин — 1163 мкмоль/л, мочевины — 35,2 ммоль/л), снижение диуреза до 800 мл/сут, СПУ — 2,5 г, эритроцитурия (1922 в поле зрения), нарушение электролитного обмена (снижение содержания общего кальция до 1,74 ммоль/л, повышение концентрации фосфора до 3,44 ммоль/л), нормохромная анемия (Hb — 58 г/л). Тр. — $238 \cdot 10^9$ /л, л. — $10,6 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 37 мм/ч. Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) — до 12,1 мг/л, $\alpha 2$ -глобулинов — до 13,8% и γ -глобулинов — до 16,8%. Снижение содержания общего белка (57 г/л) и альбумина (26,1 г/л). Общий холестерин — 2,8 ммоль/л.

При подробном иммунологическом обследовании с помощью ИФА установлено отсутствие гиперпродукции АНЦА, антител к БМК, ДНК, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo, РНП и $\beta 2$ -гликопротеину, антинуклеарного фактора, антител к кардиолипину (IgM, A, G). С3- и С4-компоненты комплекса в пределах нормы, криоглобулины не обнаружены. Отмечено умеренное снижение уровня IgM (46 мг/дл) и IgG (991 мг/дл), повышение содержания IgA (452 мг/дл). При иммунохимическом исследовании крови и суточной мочи моноклональной секреции не выявлено. Исследование мокроты на БК трижды дало отрицательный результат.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), размеры почек не изменены, паренхима сохранна, чашечно-лоханочная система не расширена. При МСКТ органов грудной клетки (рис. 1, а) — картина двустороннего гидроторакса, участка «матового стекла» справа, диффузного пневмосклероза. При эхокардиографии признаков вегетаций на клапанах сердца не обнаружено. При эзофагогастродуоденоскопии отмечались признаки гастрита, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Выполнены биопсия почки, световая микроскопия препаратов с окраской гематоксилином и эозином, PAS (рис. 2), трихром по Массону (рис. 3), иммуногистохимическое исследование с определением IgG, IgA, IgM, С3, С1q, фибрина, κ - и λ -легких цепей. Наблюдалась морфологическая картина фокального некротизирующего и склерозирующего ГН: 6 из 23 клубочков полностью склерозированы (в одном из них определяются фрагменты фиброзного полулуния), в 10 клубочках отмечаются участки сегментарного склероза капиллярных петель по типу постнекротического рубцевания с адгезией к капсуле Боумена (в пяти из

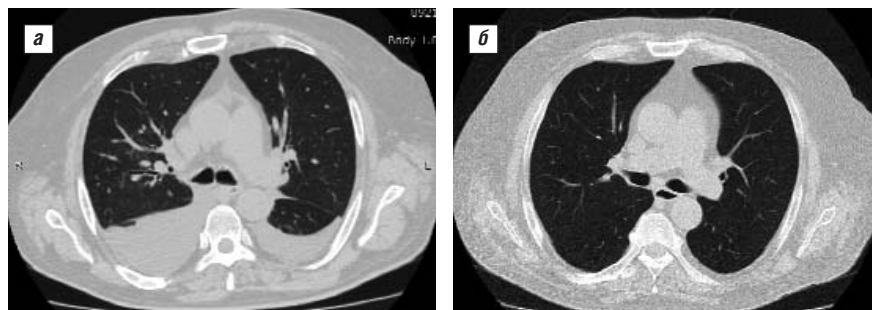


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки пациента в динамике. а — до лечения: двусторонний гидроторакс, «матовое стекло» справа, диффузный пневмосклероз; б — через 12 мес после начала лечения: без существенной патологии

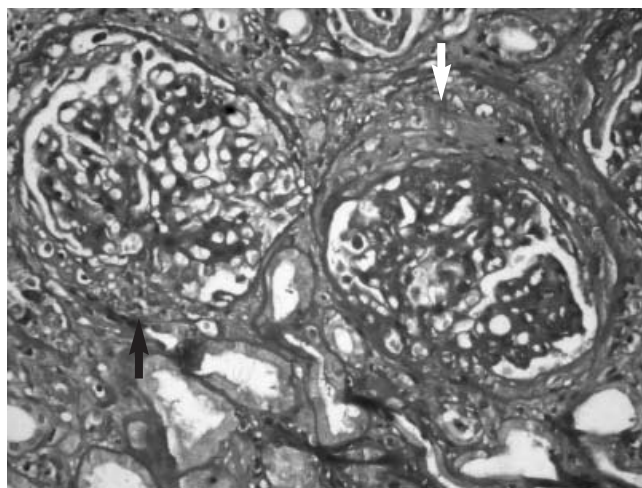


Рис. 2. Фиброзное (белая стрелка) и фибрино-клеточное (черная стрелка) полулуние в клубочке в биоптате почки пациента. Окраска PAS. Ув. 200

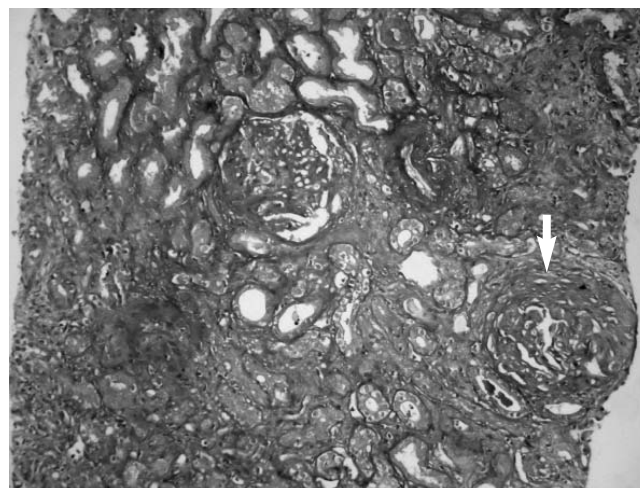


Рис. 3. Фиброзное полулуние в клубочке (стрелка), диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев в биоптате почки пациента. Окраска по Массону. Ув. 100

них — с образованием сегментарных фиброзных полулуний), в трех клубочках — сегментарные фибрино-клеточные полулуния (см. рис. 2), оставшиеся четыре клубочка выглядят малоизмененными, за исключением небольшой мезангиальной пролиферации. Около 40% почечной паренхимы занимают диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев (см. рис. 3), сохраненные канальцы гипертрофированы. Диффузно-очаговая неспецифическая интерстициальная инфильтрация мононуклеарами в зонах склероза. В артериях — гипертрофия мышечного слоя, в артериолах — картина артериолосклероза. При иммуногистохимическом исследовании иммунофлюоресцентное свечение отсутствовало.

В сыворотке крови при повторном ИФА и НРИФ АНЦА не обнаружены. Учитывая отсутствие гиперпродукции аутоантител, включая АНЦА, и наличие морфологической картины фокального некротизирующего и склерозирующего ГН с преимущественно фиброзными полулуниями в 39% клубочков и полным склерозом 26% клубочков, отсутствие свечения при иммуногистохимическом исследовании диагностирован АНЦА-негативный рауси-иммунный ГН.

Лечение включало сеансы ГД, внутривенные пульсовые введения метипреда (МП) 1 г трижды и ЦФ 0,4 г, преднизолон (ПРЕД) внутрь 60 мг/сут. Сформирована артериовенозная фистула. В дальнейшем лечение ГК осложнилось декомпенсацией СД, потребовавшей назначения инсулина с последующим полным контролем гликемии.

В результате лечения достигнуто улучшение с восстановлением диуреза до 2 л/сут, регрессом анемии (Hb 108 г/л) и азотемии, снижением уровня креатинина до 320 мкмоль/л, что позволило прекратить сеансы ГД.

Через 1 год на фоне лечения ГК с постепенным снижением дозы, ЦФ (суммарно 3,6 г), введением ВВИГ (суммарно 20 г) отмечена дальнейшая положительная динамика с нормализацией картины МСКТ органов грудной клетки (см. рис. 1, б), восстановлением функции почек (креатинин 180 мкмоль/л), отсутствием эритроцитурии, снижением протенинурии до 1,8 г/л, нормализацией уровня Hb (143 г/л), СОЭ 18 мм/ч. Продолжено поддерживающее лечение МП 6 мг/сут и азатиоприном 75 мг/сут.

Таким образом, у пациента с быстро прогрессирующей азотемией и олигурией наличие сохраненных размеров почек, гематурии и системных проявлений в виде поражения легочной паренхимы позволило предположить БПГН, несмотря на отсутствие серологических маркеров аутоиммунного заболевания, включая АНЦА и антитела к БМК. Только благодаря выполнению биопсии почки был подтвержден рауси-иммунный ГН с полулуниями, что позволило выбрать правильную лечебную стратегию и сохранить функцию почек.

Обсуждение

Доля пациентов с АНЦА-негативным рауси-иммунным ГН в нашем наблюдении составила 6% от общей когорты больных. В табл. 2 представлена сравнительная характеристика наиболее крупных международных исследований, в большинстве из которых частота АНЦА-негативного варианта среди всех случаев морфологически подтвержденного рауси-иммунного ГН была существенно выше (17–35%) [22, 24–27], в то же время в крупной французской когорте из 625 пациентов [15], объединившей, как и в нашем наблюдении, случаи АНЦА-СВ с поражением почек и/или морфологически подтвержденного рауси-иммунного ГН, частота серонегативного ГН не превышала 3%.

Присутствие серонегативных случаев не объясняется только недостатками иммунологических методов исследования, что, несомненно, нельзя полностью исключать. Например, при использовании стандартных методов антитела к миелопероксидазе (МПО) могут ускользать из-за присутствия в сыворотке крови церулоплазмينا, естественного ингибитора МПО [34, 35]. Несмотря на совершенствование за последние годы технологий и методологии определения АНЦА [36], серонегативные случаи по-прежнему продолжают встречаться. Так, при исследовании АНЦА одновременно методами НРИФ и ИФА с определением специфичности к широкому спектру антигенов, среди 539 больных с несомненным диагнозом АНЦА-СВ оказались серонегативными 4% пациентов с ГПА, 2% с МПА, 36% с ЭГПА и 6% с изолированным рауси-иммунным ГН [37].

Таблица 2 Сравнительная характеристика когорт больных АНЦА-негативным рауси-иммунным ГН, по данным международных исследований и собственных наблюдений

Показатель	Авторы						Собственное наблюдение
	N. Hedger [24]	U. Eisenberger [15]	M. Chen [22]	S. Shah [25]	A. Sharma [26]	J. Villacorta [27]	
Годы наблюдения	1986–1996	1990–2001	1997–2006	1995–2009	2006–2012	1997–2014	2011–2015
Страна (число центров)	Англия	Франция (3)	Китай (1)	США (1)	Индия (1)	Испания (2)	Россия (2)
Число пациентов	35	20	28	17	33	29	8
Частота АНЦА-негативного ГН (численность общей когорты больных с АНЦА-СВ и/или рауси-иммунным ГН)	27% (128)	3% (625)	33% (85)	30% (74)	39% (84)	25% (116)	6% (141)
Возраст начала заболевания, годы, М±δ	61±15	65	40±17	60	35	55±17	50±18
Длительность до установления диагноза, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [1; 3]	2 [0,5; 36]	1 [0,2; 30]				2,5 [1; 3]
Отношение мужчины:женщины	0,95:1	3:1	1,3:1	1,1:1	1,2:1	2,2:1	1:1
Индекс клинической активности BVAS, М±δ или Ме [25-й; 75-й перцентили]		18,5 [14; 29]	13,9±2,4	7,8±3,9	15,4 [8; 32]	15,6±4,9	19,6±7,9
Креатинин, ммоль/л, М±δ или Ме [25-й; 75-й перцентили]	860±571	267 [62; 1219]	625±170		674	256 [159; 389]	812 [361; 910]
Суточная протеинурия, г, М±δ или Ме [25-й; 75-й перцентили]		2,7 [0,4; 11]	5,5±3,3		1,8	3,1 [1,6; 8,2]	2,6 [1,4; 4,8]
Нефротический синдром, %		20	46			3	38
Доля клубочков с полулуниями, %	48	50	76		67	40	52
Лихорадка/общие симптомы, %		85			79	21	
Лихорадка, %			21				63
Артралгии, %	41	40	7	35	15	17	63
Миалгии, %	22	40	7				50
Кожные высыпания, %	28	50	18		27	34	13
Поражение ЛОР-органов, %	19	20	0	12	6	0	13
Поражение легких, %	47	15	11	41	61	17	50
Поражение сердца, %		10					13
Поражение желудочно-кишечного тракта, %		10	7			3	0
Полинейропатия, %	19	15			0	14	38
Летальность, %		35	25	12	22	29	38
Хронический гемодиализ, %		10	43	41	68	29	25

В исследованной нами группе АНЦА-негативный рауси-иммунный ГН характеризовался тяжелым течением (см. табл. 1), в 6 из 8 случаев наблюдалось его быстрое прогрессирование с повышением уровня креатинина крови за 1–3 мес до 540–1339 мкмоль/л, пять пациентов нуждались в ГД, в том числе двоим проводился хронический ГД. ГН сопровождался массивной гематурией у четырех больных, в трех случаях сформировался НС, средние значения СПУ ($3,4 \pm 2,7$ г) соответствовали результатам, полученным в европейских когортах [15, 27], и были ниже, чем в китайском исследовании ($5,5 \pm 3,3$ г) [22].

При морфологическом исследовании ткани почки скопления в клубочках в виде полулуний были обнаружены у 7 пациентов, еще в одном случае наблюдалась картина склерозирующего ГН. Отметим, что у последнего пациента диагноз был установлен наиболее поздно, через 7 мес от начала болезни (в остальных наблюдениях — менее чем через 3 мес). По данным морфологического исследования всех 8 биопсий, клеточные или фиброзно-клеточные полу-

луния присутствовали у 7 больных в 13–90% клубочков, фиброзные — в 22–100% клубочков, в пяти случаях отмечен склероз 17–40% клубочков и во всех случаях — фиброз интерстиция разной степени выраженности, от начальных очаговых изменений до поражения 70% почечной паренхимы. Во французском исследовании [15] в момент установления диагноза в 21% случаев уже присутствовали признаки гломерулосклероза, в 95% — интенсивная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация с примесью лейкоцитов в тубулоинтерстиции почки, в 80% — тубулоинтерстициальный фиброз. В китайской когорте в 25% биопсий присутствовал диффузный интерстициальный фиброз, в 93% — атрофия канальцев [22].

Большинство исследователей отмечают, что гломерулосклероз и интерстициальный фиброз более выражены у АНЦА-негативных пациентов, чем при АНЦА-ассоциированном ГН [15, 25, 38, 39]. Вместе с тем, в отличие от работы французских исследователей, отметивших сходство воспалительных морфологических изменений

в гломерулах у больных с наличием или отсутствием АНЦА [15], китайское наблюдение свидетельствовало о более тяжелом поражении почек при АНЦА-негативных случаях, чем при АНЦА-позитивных, с меньшей долей интактных клубочков (9,6 и 16,3% соответственно; $p < 0,05$) и большим процентом клеточных полулуний (61,6 и 45,9%; $p = 0,05$) [22].

Следует отметить различия между пациентами из Азии (Китай, Индия) и Европы (Франция, Испания, Великобритания; см. табл. 2). Так, в Азии в общей когорте больных раусі-иммунным ГН была выше частота АНЦА-негативных случаев (33–39 и 3–27% соответственно), пациенты были моложе (35–40 и 55–65 лет соответственно), при биопсии почки чаще выявляли клубочки с полулуниями (67–76 и 48–50% соответственно), была выше потребность в ГД (43–68 и 10% соответственно) и наблюдалась склонность к нефротической протеинурии [22, 38]. При этом наши данные в целом приближались к европейским.

Хорошо известны географические различия АНЦА-СВ, такие как наиболее высокая распространенность ГПА и частота антител к протеиназе 3 (ПР3) в странах Северной Европы, возрастание частоты МПА, поражения почек и гиперпродукции антител к МПО по мере продвижения в южные широты и страны Азии [40–42]. Установлено, что отдельные нозологические формы АНЦА-СВ (ГПА и МПА) имеют генетические различия и наиболее сильные ассоциации определяются специфичностью АНЦА (наличие антител к ПР3 или МПО), а не клиническими особенностями [43]. Вероятно, для АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН также могут существовать эпидемиологические и генетические различия, что следует учитывать при сравнительном анализе результатов обследования различных когорт пациентов. В то же время нельзя исключать, что эти различия могут быть связаны с погрешностью выборки в исследованиях с небольшим числом пациентов.

Относительно высокую частоту летальных исходов во французском исследовании (35%) можно связывать с включением большего числа пожилых пациентов (средний возраст 65 лет), поскольку возраст старше 65 лет ассоциировался с ухудшением общей выживаемости [15]. Установлено, что и при АНЦА-ассоциированном ГН тяжелого течения (уровень креатинина >500 мкмоль/л) почечный прогноз определяется сочетанием таких факторов, как возраст, СКФ перед началом лечения, процент интактных клубочков по данным биопсии и наличие поражения тубулоинтерстиция [44].

Получены противоречивые данные по влиянию статуса АНЦА на клиническое течение и прогноз раусі-иммунного ГН. В китайском исследовании АНЦА-негативные пациенты были моложе ($p < 0,001$), чаще имели высокую СПУ ($p < 0,01$) и НС ($p < 0,001$), но у них реже возникали экстраренальные проявления [22], при этом общая и почечная выживаемость у них была хуже, чем при АНЦА-позитивном раусі-иммунном ГН ($p < 0,05$) [22, 23]. В индийском ретроспективном исследовании также отмечено, что результаты лечения в АНЦА-негативной группе были хуже, чем при АНЦА-ассоциированном раусі-иммунном ГН, реже наблюдалось улучшение (37 и 63% соответственно; $p = 0,02$) или отмена ГД (32 и 70% соответственно; $p = 0,009$), однако показатели общей выживаемости в двух группах достоверно не различались [26]. В корейском исследовании при сравнении 6 случаев с АНЦА-негативным

и 42 с АНЦА-ассоциированным раусі-иммунным ГН краткосрочная почечная выживаемость была хуже в АНЦА-негативной группе, однако после коррекции по полу и уровню протеинурии отдаленные показатели общей и почечной выживаемости в двух группах не различались [45]. В недавно опубликованном испанском исследовании в соответствующих группах также были сопоставимы почечная и общая выживаемость, ответ на лечение, частота рецидивов [27]. В американском наблюдении АНЦА-негативные и АНЦА-позитивные группы имели сходные демографические показатели, среднее значение BVAS, почечный и общий прогноз. Несмотря на то что в начале заболевания у серонегативных пациентов были хуже функция почек ($p = 0,03$) и выше индекс интерстициального фиброза ($p = 0,04$), у них быстрее наступала ремиссия, чем у АНЦА-позитивных ($p = 0,01$), и в итоге однолетние и долгосрочные результаты в обеих группах не различались [25]. Британские исследователи также не отметили различий, кроме меньшей частоты вовлечения респираторного тракта у АНЦА-негативных больных [24].

Более редкое поражение органов дыхания при АНЦА-негативном варианте раусі-иммунного ГН отмечено и во французской когорте [15, 22]. В китайской группе АНЦА-негативный ГН реже сопровождался как поражением респираторного тракта в частности, так и экстраренальными проявлениями СВ в целом [22]. С другой стороны, в небольшом индийском наблюдении 4 случаев АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН, который характеризовался протеинурией нефротического уровня, гематурией и тяжелой почечной недостаточностью с потребностью в ГД у трех из четырех пациентов, во всех случаях были отмечены системные проявления (BVAS в среднем 23 балла) с артралгиями и лихорадкой, у двоих пациентов с неврологическими проявлениями и у двоих с поражением легких, в одном случае осложнившимся фатальным легочным кровотечением [38]. Имеются и другие единичные клинические наблюдения тяжелого легочно-почечного синдрома с легочным кровотечением, ассоциированного с АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН [46].

В нашем исследовании у всех пациентов ГН сочетался с экстраренальными проявлениями, прежде всего с общими симптомами (у 6 – лихорадка, миалгии и/или артралгии), у 6 пациентов – с поражением внутренних органов или нервной системы, в первую очередь с патологией легких ($n = 5$) и множественным мононевритом ($n = 3$). Высокий индекс BVAS (>25 баллов) мы наблюдали в трех случаях, в одном из них клиническая картина соответствовала ГПА. Другие исследователи диагностировали ГПА в 10–36% случаев АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН [15, 25, 26]. Считается, что примерно у половины пациентов не представляется возможным классифицировать заболевание как одну из нозологических форм АНЦА-СВ [26].

Необходимо подчеркнуть важность подробного клинико-инструментального обследования пациентов с АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН, особенно в сочетании с экстраренальными проявлениями. В последнее время в литературе накапливаются единичные сообщения о раусі-иммунном ГН вторичного генеза. Так, опубликованы описания трех случаев раусі-иммунного ГН, ассоциированного с раком легкого [47–49], единичных случаев его сочетания с миеломной болезнью [50], неходжкинской лимфомой [51].

Лечение АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН не разработано, применяют схемы лечения, эффективные при АНЦА-СВ. Наш опыт подтверждает возможность эффективного применения ЦФ и/или ММФ в сочетании с ГК, с достижением ремиссии без потребности в ГД у трех из шести пациентов. Однако на фоне такого лечения у 20% пациентов могут развиваться рецидивы [15]. Имеются сообщения об успешном эмпирическом применении РТМ на фоне ГК. Так, по данным американского исследования, эффективность применения РТМ в двух случаях АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН была сравнима с результатами у 12 АНЦА-позитивных больных [39]. Кроме того, применение РТМ может быть эффективно у больных АНЦА-негативной локальной формой ГПА с изолированным поражением ЛОР-органов [52]. В наших двух наблюдениях назначение РТМ не позволило улучшить прогноз заболевания.

Несомненно, выбор стратегии лечения прежде всего должен основываться на современных, более детальных представлениях о развитии и прогрессировании заболевания. Вместе с тем механизмы, лежащие в основе АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН, не расшифрованы. Полагают, что ГН с полулуниями прежде всего является результатом клеточно-опосредованного иммунного повреждения клубочков.

Формирование полулуний потенцируют макрофаги, образующие скопления в гломерулах вследствие миграции их предшественников из циркулирующей крови и пролиферации резидентных клеток. Ключевую роль играют межклеточные взаимодействия с участием хемокинов (монокитарного хемотаксического протеина 1, макрофагального воспалительного протеина 1а). Аккумуляция фибробластов и миофибробластов (происходящих из париетальных эпителиальных клеток, мезангиальных клеток, фибробластов интерстиция), продуцирующих фибронектин и коллаген, способствует интенсивному фиброзу полулуний [6]. В отдельных случаях помимо поражения клубочков наблюдаются массивные перигломерулярные инфильтраты, напоминающие гранулематозную реакцию с накоплением эпителиоидных клеток.

Отмечено, что острая фаза сопровождается нейтрофильной инфильтрацией в клубочках [15, 53], повышением концентрации интерлейкинов 6 и 8 в крови [53]. Продукты дегрануляции нейтрофилов обнаруживают в сыворотке крови у АНЦА-негативных пациентов с раусі-иммунным ГН даже в более высокой концентрации, чем в АНЦА-позитивных случаях [21]. Количество CD15+ и МПО+ позитивных клеток, располагающихся в клубочках с полулуниями и перигломерулярно, особенно в области разрывов капсулы Боумана, существенно выше при АНЦА-негативном ГН, чем при АНЦА-ассоциированном (CD15+ в клубочках $2,70 \pm 1,61$ и $1,38 \pm 0,85$ соответственно; $p=0,019$; в перигломерулярной области — $4,35 \pm 4,36$ и $1,48 \pm 1,67$ соответственно; $p=0,047$) [54]. Таким образом, нейтрофильная инфильтрация может играть ключевую патогенетическую роль при АНЦА-негативном раусі-иммунном ГН.

Остается неясным, каким образом в отсутствие гиперпродукции АНЦА происходит индукция некротизирующего воспаления в гломерулах. В этой роли могут выступать антитела к эндотелиальным клеткам (АЭК). Так, у 10 из 19 (53%) китайских больных АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН в сыворотке крови были выявлены АЭК,

при этом кожные высыпания и тромбоцитоз значительно чаще встречались у пациентов с АЭК к антигенам 76 и 123 кДа [55], в то же время гиперпродукция АЭК существенно чаще присутствовала в группе АНЦА-позитивных пациентов (у 23 из 26; 89%). Интересно, что при АНЦА-ассоциированном ГН, в отличие от АНЦА-негативного [56], важную роль может играть альтернативный путь активации комплемента [57–60].

Патогенетическое значение могут иметь антитела к лизосом-ассоциированному мембранному протеину 2 (lysosome-associated membrane glycoprotein 2 — LAMP2, ЛАМР2), которые обнаруживают у 73–95% больных с активным нелеченым АНЦА-ассоциированным ГН [61–63]. ЛАМР2 является одним из важнейших гликопротеинов лизосомальной мембраны и входит в состав нейтрофильных внеклеточных ловушек [64]. Показано, что антитела к ЛАМР2 могут индуцировать апоптоз эндотелиоцитов *in vitro*, способствовать активации нейтрофилов, подавлять их апоптоз и индуцировать нетоз [61, 62, 64].

Вместе с тем сведения о значении антител к ЛАМР2 при раусі-иммунном ГН противоречивы [63, 65–67], что может объясняться неоднородностью групп пациентов. Так, уже через месяц от начала терапии результаты определения антител к ЛАМР2 становились отрицательными у 36 из 37 больных АНЦА-СВ [65], а в исследовании, не выявившем различий с контрольной группой в частоте гиперпродукции антител к ЛАМР2, доля случаев дебюта АНЦА-ГН не превышала 15% [66]. Другим объяснением может быть различие в методиках определения антител к ЛАМР2. В частности, одни исследователи работали с негликозилированной формой внеклеточного домена ЛАМР2 [65], в то время как другие использовали его гликозилированную растворимую форму [68]. Влияние гликозилирования на результат определения антител к ЛАМР2 подтверждено в одном из исследований, продемонстрировавшем, что антитела к ЛАМР2 не реагировали с высокогликозилированным ЛАМР2 нейтрофилов (молекулярная масса 190 кДа), но успешно связывались с нативным ЛАМР2 клубочков почки (молекулярная масса 110 кДа), при этом в присутствии дегликозилирующего фермента эндо- β -галактозидазы способность антител связываться с ЛАМР2 нейтрофилов восстанавливалась [63].

Таким образом, экспериментальные данные и выявляемые различия в клинической характеристике, гистологических особенностях и, возможно, в прогнозе АНЦА-негативных и АНЦА-позитивных больных раусі-иммунным ГН свидетельствуют о существующих пробелах в понимании процессов, лежащих в основе как раусі-иммунного ГН с полулуниями, так и АНЦА-СВ, что требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований, совершенствования классификации, диагностики и лечения.

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;65:1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, et al. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar;41(3):539-49. doi: 10.1053/ajkd.2003.50142
- Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, et al. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S77-83.
- Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:776-84. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00025-8
- Jennette JC, Thomas DB. Pauciimmune and cytoplasmic autoantibody-mediated crescentic glomerulonephritis and vasculitis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, editors. *Heptinstall's Pathology of the Kidney.* 6th ed. Philadelphia; 2007. P. 643-73.
- Syed R, Rehman A, Valecha G, et al. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis: an ANCA-associated vasculitis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:402826. doi: 10.1155/2015/402826
- Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev.* 2014 Jul;13(7):723-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.007
- Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, et al. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody Testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. *Ann Int Med.* 1995;123:925-32. doi: 10.7326/0003-4819-123-12-199512150-00005
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR project for ANCA assay standardization. *Kidney Int.* 1998;53:743-53. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00807.x
- Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Investigat.* 2002;110(7):955-63. doi: 10.1172/jci200215918
- Pfister H, Ollert M, Fröhlich LF, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood.* 2004;104(5):1411-8. doi: 10.1182/blood-2004-01-0267
- Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70 Suppl 1:i59-63. doi: 10.1136/ard.2010.138024
- Jha V. Renal and systemic vasculitis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology.* St. Louis, MO: Saunders; 2010. P. 292-307.
- Homeister JW, Jennette JC, Falk RJ. Immunologic mechanisms of vasculitis. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, editors. *Seldin and Giebisch's The Kidney.* Amsterdam: Elsevier; 2013. P. 2817-46.
- Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1392-9. doi: 10.1093/ndt/gfh830
- Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008 Oct;35(10):2017-23. Epub 2008 Aug 1. PubMed PMID: 18688911.
- Holle JU, Hermann K, Gross, WL, et al. Comparative analysis of different commercial ELISA systems for detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(70):66-9.
- Finkelmann JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 2007;120:643.e9-643.e14. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.016
- Davenport A. «False positive» perinuclear and cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody results leading to misdiagnosis of Wegener's granulomatosis and/or microscopic polyarteritis. *Clin Nephrol.* 1992;37:124-30.
- Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Jun;5(6):313-8. doi: 10.1038/nrneph.2009.67
- Wang F, Min Chen M, Zhao M-H. Neutrophil degranulation in antineutrophil cytoplasmic antibodies-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Nephrol.* 2009.
- Chen M, Yu F, Wang SX, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Feb;18(2):599-605. doi: 10.1681/ASN.2006091021
- Hung PH, Chiu YL, Lin WC, et al. Poor renal outcome of anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative Pauci-immune glomerulonephritis in Taiwanese. *J Formos Med Assoc.* 2006;105:804e12.
- Hedger N, Stevens J, Drey N, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Oct;15(10):1593-9. doi: 10.1093/ndt/15.10.1593
- Shah S, Havill J, Rahman MH, Geetha D. A historical study of American patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune glomerulonephritis. *Clin Rheumatol.* 2016 Apr;35(4):953-60. doi: 10.1007/s10067-015-3086-8
- Sharma A, Nada R, Naidu GS, et al. Pauci-immune glomerulonephritis: does negativity of anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies matters? *Int J Rheum Dis.* 2016 Jan;19(1):74-81. doi: 10.1111/1756-185X.12729
- Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune extracapillary glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton).* 2016 Apr;21(4):301-7. doi: 10.1111/nep.12608
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1101-7. doi: 10.1002/art.1780330807
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806
- Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, et al. Predictors of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(11):2181-90. doi: 10.1093/rheumatology/keq244
- Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-7. doi: 10.1136/ard.2006.054593
- Luqmani R, Bacon P, Moots R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87:671-8.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
- Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest.* 2013;123:1773-83. doi: 10.1172/JCI65292
- Land J, Rutgers A, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody pathogenicity revisited: pathogenic versus non-pathogenic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:739-45. doi: 10.1093/ndt/gft416
- Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:494-501. doi: 10.1038/nrrheum.2014.78

37. Kallenberg CG. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Aug;10(8):484-93. doi: 10.1038/nrrheum.2014.104
38. Sampathkumar K, Ramakrishnan M, Sah AK, et al. ANCA negative pauci-immune glomerulonephritis with systemic involvement. *Indian J Nephrol*. 2010;20(1):43-7. doi: 10.4103/0971-4065.62096
39. Shah S, Hruskova Z, Segelmark M, et al. Treatment of Severe Renal Disease in ANCA Positive and Negative Small Vessel Vasculitis with Rituximab. *Am J Nephrol*. 2015;41:296-301. doi: 10.1159/000431336
40. De Lind van Wijngaarden RA, van Rijn L, Hagen EC, et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *J Clin Am Soc Nephrol*. 2008;3:237-52. doi: 10.2215/CJN.03550807
41. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Lerma-Marquez JL, del Pino-Montes J. Differences in the incidence of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *J Rheumatol*. 2011;38:2494-6. doi: 10.3899/jrheum.110650
42. Fujimoto S, Watts R, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology*. 2011;50:1916-20. doi: 10.1093/rheumatology/ker205
43. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367(3):214-23. doi: 10.1056/NEJMoa1108735
44. De Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug;17(8):2264-74. doi: 10.1681/ASN.2005080870
45. Lee SW, Yu MY, Baek SH, et al. Long-term prognosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-negative renal vasculitis: Cohort study in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016 Apr;31(4):542-6. doi: 10.3346/jkms.2016.31.4.542
46. Munshi BD, Sengupta S, Sharan A, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-negative small vessel vasculitis: A rare cause of pulmonary renal syndrome. *Intern Med*. 2015;54(21):2759-63. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4240
47. Baschinsky DY, Baker PB, Niemann TH, et al. Pauci-immune ANCA-positive crescentic glomerulonephritis associated with metastatic adenocarcinoma of the lung. *Am J Kid Dis*. 2000;36:E24. doi: 10.1053/ajkd.2000.17727
48. Baldeo C, Ali R, Hritani A, et al. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis linked with non-small cell carcinoma of the lung. *Case Rep Nephrol Dial*. 2015;5:168-72. doi: 10.1159/000435808
49. Morikawa T, Yoshida A, Kobayashi S, et al. AP-VAS 2012 case report: a case of ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis associated with IL-6-producing adenocarcinoma of the lung. *CEN Case Rep*. 2013;2:158-64. doi: 10.1007/s13730-013-0058-1
50. Anaele CU, Srisung W, Tomacruz Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis associated with multiple myeloma. *Case Rep Nephrol Dial*. 2015 Jun 4;5(2):124-9. doi: 10.1159/000432394
51. Wang J, Li L, Chen F, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis and mantle-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *WIMJ Open*. 2014;1(3):114. doi: 10.7727/wimjopen.2014.198
52. Khan A, Lawson C, Quinn M, et al. Successful treatment of ANCA-negative Wegener's granulomatosis with rituximab. *Int J Rheumatol*. 2010, Article ID 846063, 2 pages. doi: 10.1155/2010/846063
53. Shimizu M, Sekiguchi T, Kishi N, et al. A case of a 6-year-old girl with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:596-601. doi: 10.1007/s10157-011-0423-3
54. Xing G, Chen M, Liu G, et al. Renal neutrophils infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibodies-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Am J Med Sci*. 2010;340(6):474-80. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181f0768e
55. Cong M, Chen M, Zhang JJ, et al. Anti-endothelial cell antibodies in antineutrophil cytoplasmic antibodies negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrology*. 2007;3:228-34.
56. Xing GQ, Chen M, Liu G, et al. Differential deposition of C4d and MBL in glomeruli of patients with ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Clin Immunol*. 2010; Jan;30(1):144-56. doi: 10.1007/s10875-009-9344-2
57. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol*. 2007;170:52-64. doi: 10.2353/ajpath.2007.060573
58. Huugen D, Esch AV, Xiao H, et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int*. 2007;71:646-54. doi: 10.1038/sj.ki.5002103
59. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:289-98. doi: 10.1681/ASN.2008050497
60. Xing GQ, Chen M, Liu G, et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J Clin Immunol*. 2009;29:282-91. doi: 10.1007/s10875-008-9268-2
61. Kain R, Matsui K, Exner M, et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: The lysosomal membrane glycoprotein hLAMP-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med*. 1995;181:585-97. doi: 10.1084/jem.181.2.585
62. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med*. 2008;14:1088-96. doi: 10.1038/nm.1874
63. Peschel A, Basu N, Benharkou A, et al. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Mar;25(3):455-63. doi: 10.1681/ASN.2013030320
64. Tang S, Zhang Y, Yin SW, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):408-18. doi: 10.1111/cei.12589
65. Kain R, Tadema H, McKinney EF, et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:556-66. doi: 10.1681/ASN.2011090920
66. Roth AJ, Brown MC, Smith RN, et al. Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:545-55. doi: 10.1681/ASN.2011030273
67. Flint SM, Savage CO. Anti-LAMP-2 autoantibodies in ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;23(3):378-80. doi: 10.1681/ASN.2012010065

Генетические аспекты панникулитов в российской популяции (пилотное исследование)

Крылов М.Ю., Егорова О.Н., Белов Б.С.

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

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

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов;
mekry@yandex.ru

Contact: Mikhail Krylov;
mekry@yandex.ru

Многочисленные клинические наблюдения показывают, что генетический фон человека играет важную роль в предрасположенности ко многим заболеваниям.

Цель исследования — изучить возможную связь полиморфизмов 19A/G гена лептина (*LEP*), VNTR гена антагониста рецептора интерлейкина 1 (*IL1RA*) и -174G/C гена интерлейкина 6 (*IL6*) с риском развития клинических фенотипов панникулита (Пн) и клинико-лабораторными показателями.

Материал и методы. В исследование включены 54 пациента (48 женщин и 6 мужчин в возрасте от 15 до 76 лет) с достоверным диагнозом Пн, находившихся на лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Для генетического исследования сформированы две группы: 46 пациентов с узловой эритемой (УЭ) и 8 — с панникулитом Вебера–Крисчена (ПВК). В качестве контроля использованы данные, полученные при генотипировании 197 здоровых неродственных индивидуумов. Для генотипирования полиморфизма 19A/G гена *LEP* клинико-лабораторная информация была доступна от 39 пациентов, для полиморфизма -174G/C гена *IL6* — от 43, для VNTR (вариативное число tandemных повторов) гена *IL1RA* — от 46. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Результаты и обсуждение. Частота генотипа 19GG и аллели G гена *LEP* в группах пациентов с УЭ и ПВК была достоверно выше, чем в контроле (48,7 и 18,2%, $p=0,0004$; 50,0 и 18,2%, $p=0,053$; 70,5 и 45,4%, $p=0,0002$ соответственно). Частота генотипа A1A1 и аллели A1 полиморфизма VNTR гена *IL1RA* при УЭ была достоверно выше, чем в контроле (67,4 и 44,2%, $p=0,011$; 80,4 и 61,6%, $p=0,002$ соответственно). Частота -174GC полиморфизма гена *IL6* в группе УЭ также была выше, чем в контроле (58,1 и 34,7%, $p=0,008$). Полиморфизм (-174G/C) показал достоверную ассоциацию с локализацией эритемы ($p=0,028$). У пациентов с единичной эритемой на теле частота генотипа (-174) GC была достоверно выше, чем у пациентов с множественными очагами эритемы (72,0 и 31,2% соответственно, $p=0,025$). В группе больных с ПВК дисперсионный анализ показал ассоциацию полиморфизма VNTR гена *IL1RA* с интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале. У носителей генотипа A1A1 была более сильная боль, чем у носителей генотипа A1A2 ($83,3 \pm 11,5$ и $20,0 \pm 18,2$ мм соответственно, $p=0,008$).

Заключение. Полученные результаты позволяют говорить о возможности использования генетического тестирования для прогнозирования клинического течения Пн.

Ключевые слова: панникулиты; узловая эритема; полиморфизмы; ген лептина; ген антагониста рецептора интерлейкина 1; ген антагониста рецептора интерлейкина 6.

Для ссылки: Крылов МЮ, Егорова ОН, Белов БС. Генетические аспекты панникулитов в российской популяции (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):553-556.

GENETIC ASPECTS OF PANNICULITIS IN A RUSSIAN POPULATION: A PILOT STUDY Krylov M.Yu., Egorova O.N., Belov B.S.

Numerous clinical observations show that the human genetic background plays an important role in predisposition to many diseases.

Objective: to investigate a possible relationship of the polymorphisms in 19 A/G leptin (*LEP*) gene, in the interleukin (IL)-1 receptor antagonist (*IL-1RA*) gene VNTR (variable number of tandem repeats), and in the -174G/C *IL-6* gene to the risk of developing the clinical phenotypes of panniculitis (PN), clinical and laboratory parameters.

Subjects and methods. The study enrolled 54 patients (48 women and 6 men) aged 15 to 76 years with a documented diagnosis of PN who had been treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Group 1 of 46 patients with erythema nodosum (EN) and Group 2 of 8 with Weber-Christian panniculitis (WCP) were formed for genetic study. The genotyping data on 197 healthy unrelated individuals were used as a control. Clinical and laboratory information was available from 39 patients for genotyping 19A/G *LEP* gene polymorphism, that from 43 patients for -174G/C *IL-6* gene polymorphism, and that from 46 patients for IL-1RA polymorphism. Genotyping was performed by a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis.

Results and discussion. The frequencies of the *LEP* 19 GG genotype and the *LEP* G allele in patients with EN and WCP were significantly higher than those in the controls (48.7 and 18.2%, $p = 0.0004$; 50.0 and 18.2%, $p = 0.053$; and 70.5 and 45.4%, $p = 0.0002$, respectively). The frequencies of the A1A1 genotype and A1 allele of *IL-1RA* gene VNTR polymorphism in EN group were significantly higher than those in the controls (67.4 and 44.2%, $p=0.011$; 80.4 and 61.6%, $p = 0.002$, respectively). The frequency of *IL-6* -174GC polymorphism was also higher in the EN group than that in the controls (58.1 and 34.7%, $p = 0.008$).

The -174G/C polymorphism showed a significant association with the site of erythema ($p = 0.028$). In patients with a single lesion of erythema on the body, the frequency of the -174 GC genotype was significantly higher than that in those with multiple foci of erythema (72.0 and 31.2%, respectively; $p = 0.025$). In the WCP group, analysis of variance showed an association of *IL-1RA* gene VNTR polymorphism with the intensity of pain, assessed by the visual analogue scale. The carriers of the A1A1 genotype had more severe pain than those of the A1A2 genotype (83.3 ± 11.5 and 20.0 ± 18.2 mm, respectively; $p = 0.008$).

Conclusion. The findings suggest that genetic testing can be used to predict the clinical course of PN.

Key words: panniculitis; erythema nodosum; polymorphisms; leptin gene; interleukin-1 receptor antagonist gene; interleukin-6 receptor antagonist gene.
For reference: Krylov MYu, Egorova ON, Belov BS. Genetic aspects of panniculitis in a Russian population: A pilot study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):553-556 (In Russ.).
 doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-553-556>

Панникулиты (Пн) представляют собой группу гетерогенных воспалительных заболеваний, протекающих с поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК). Наиболее часто врачи встречаются с клиническим вариантом Пн в виде узловатой эритемы (УЭ). Остальные клинические формы, включая панникулит Вебера–Крисчена (ПВК), диагностируются значительно реже. УЭ представляет собой септальный Пн и характеризуется единичными или множественными узловатыми высыпаниями с преимущественной их локализацией на нижних конечностях. Эритема может быть идиопатической или ассоциированной с инфекциями, лекарственными препаратами и системными заболеваниями [1]. Генетические факторы риска при УЭ изучены в ряде исследований. В работе М. Amoli и соавт. [2] исследовалась ассоциация между полиморфизмом гена *ICAM1*, кодирующего белок межклеточной адгезии, и УЭ, подтвержденной биопсией. Молекула адгезии является членом суперсемейства иммуноглобулинов и играет важную роль во взаимодействии «клетка–лейкоцит» при воспалении [3]. Авторы показали отсутствие повышенного риска УЭ в зависимости от полиморфизма *ICAM1* у северных испанцев. Интерлейкин 1 (ИЛ1) относится к семейству белков, играющих главную роль при иммунном ответе. Антагонист рецептора ИЛ1 (*ИЛ1РА*) является противовоспалительным агентом, который связывается с рецептором ИЛ1 и таким образом конкурирует за связывание с ИЛ1 α и ИЛ1 β [4]. Изучение гена *ИЛ1РА* при УЭ не выявило достоверных различий в частоте генотипов и аллелей между больными и контролем [5]. Исследование полиморфизмов генов лимфотоксина α и фактора некроза опухоли α (ФНО α) показало связь гена *ФНО α* с УЭ среди кавказоидных больных с саркоидозом [6].

ИЛ6 является провоспалительным цитокином, который вызывает активацию и пролиферацию Т-клеток и способствует образованию гранулемы. Полиморфизм (-174G/C) гена *ИЛ6* связан с изменением транскрипционной активности в случае замены основания G на C в положении -174 [7].

Генетические аспекты ПВК практически не изучены. Воспалительная природа Пн определяет актуальность исследования иммунологических механизмов, задействованных при этой патологии.

Цель исследования — изучить взаимосвязь полиморфизмов генов *LEP*, *ИЛ6* и *ИЛ1РА* с предрасположенностью к развитию различных вариантов Пн.

Материал и методы

В исследование включено 54 больных (48 женщин и 6 мужчин в возрасте от 15 до 76 лет, средний возраст $38,9 \pm 14,8$ года), обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с направительным диагнозом УЭ или Пн и наблюдавшихся с 2011 по 2014 г. Для генетического исследования были сформированы две группы больных. В первую вошли 46 пациентов с диагнозом УЭ независимо от этиологического фактора, во вторую — 8 больных с ПВК. Диагноз ПВК во всех случаях был верифицирован при гистоморфологическом исследовании биоптата кожи и ПЖК.

В качестве контроля были использованы данные, полученные ранее, в результате генотипирования 197 здоровых не родственных индивидуумов.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов.

Генотипирование. У всех исследованных пациентов были взяты образцы крови. ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови солевым методом [8]. Информация по генотипированию полиморфизма 19A/G гена *LEP* была доступна от 39 пациентов, (-174 G/C) гена *ИЛ6* — от 43, VNTR гена *ИЛ1РА* — от 46.

В группе ПВК генотипирование проведено по указанному полиморфизмам у всех 8 пациентов. Исследования выполнены с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестриктированных фрагментов (ПДРФ) в электрофорезе и визуализацией полученных фрагментов в ультрафиолетовом свете.

Статистический анализ. Различия по частоте генотипов изученных генов между больными и контролем были оценены с использованием четырехпольной таблицы сопряжения. Количественные показатели представлены как средние $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Дисперсионный анализ проведен с помощью метода ANOVA post hoc с поправкой на множественные сравнения. Уровень $p < 0,05$ был принят за статистически значимый при использовании точного критерия Фишера для малых выборок.

Результаты

В табл. 1 представлены средние значения основных клинико-лабораторных показателей пациентов с УЭ и ПВК.

Анализ демографических показателей показал статистически достоверные различия по возрасту между группами УЭ и ПВК ($p = 0,004$). Длительность заболевания у пациентов с ПВК была достоверно выше по сравнению с группой УЭ ($p = 0,0003$). Не обнаружено различий по характеру течения заболевания, месту локализации эритемы, числу узлов, интенсивности боли по ВАШ, что, вероятно, обусловлено малым количеством больных с ПВК. СОЭ в группе пациентов с ПВК была значимо выше, чем у больных УЭ ($p = 0,005$). У больных ПВК отмечена тенденция к более выраженному повышению уровня СРБ, однако различия не достигали статистической значимости ($p = 0,080$).

Частота генотипов изученных полиморфизмов представлена в табл. 2.

Генотип GG полиморфизма 19A/G гена *LEP* у пациентов с УЭ и ПВК встречался достоверно чаще, чем в контроле [48,7 и 18,2% соответственно, отношение шансов (ОШ) 4,28 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,8–10,1; $p = 0,0004$ и 50,0 и 18,2% соответственно, ОШ=4,50; 95% ДИ 0,8–25,9; $p = 0,053$]. Частота объединенного генотипа GG+AG в группе пациентов с УЭ была достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно 92,3 и 66,7%, ОШ=4,5; 95% ДИ 1,3–24,3; $p = 0,021$). Частота аллели G в группе УЭ также была выше, чем в контроле

(70,5 и 45,4% соответственно, ОШ=2,87; 95% ДИ 1,6–5,2; $p=0,0002$).

При анализе частоты генотипов VNTR гена *ИЛ1РА* было обнаружено, что генотип A1A1 значительно чаще встречался среди пациентов с УЭ, чем в контроле (соответственно 67,4 и 44,2%, ОШ=2,61; 95% ДИ 1,2–5,7; $p=0,011$). Частота аллели A1 при УЭ также была выше, чем в контроле (80,4 и 61,6% соответственно; $p=0,002$).

Анализ полиморфизма (-174) G/C гена *ИЛ6* показал достоверно более высокую частоту генотипа GC у пациентов с УЭ по сравнению с контролем (58,1 и 34,7% соответ-

ственно; ОШ=2,61; 95% ДИ 1,3–5,5; $p=0,008$). Частота объединенного генотипа GC+CC в группе пациентов с УЭ также была выше, чем в контроле (соответственно 72,0 и 34,7%; ОШ=2,35; 95% ДИ 1,1–5,3; $p=0,032$). Не выявлено различий частоты изучавшихся генотипов и аллелей между группой с ПВК и контролем.

В группе больных с УЭ дисперсионный анализ ANOVA показал отсутствие ассоциации полиморфизмов 19A/G и VNTR генов *LEP* и *ИЛ1РА* с клиническими симптомами Пн (числом эритематозных узлов, локализацией эритемы, течением, интенсивностью боли по ВАШ, длительностью заболевания, СОЭ и уровнем СРБ). Только полиморфизм (-174G/C) гена *ИЛ6* показал достоверную ассоциацию с распространенностью эритемы ($p=0,028$). Установлено, что у пациентов с единичным очагом эритемы на теле (голень или бедро и т. д., рис. 1), частота генотипа GG была значимо выше, чем у пациентов со множественными очагами эритемы (рис. 2; соответственно 72,0 и 31,2%; ОШ=5,66; 95% ДИ 1,2–28,2; $p=0,025$).

В группе больных с ПВК дисперсионный анализ показал ассоциацию полиморфизма VNTR гена *ИЛ1РА* с интенсивностью боли по ВАШ. У носителей генотипа A1A1 боль была значимо более сильной, чем у носителей генотипа A1A2 (соответственно $83,3 \pm 11,5$ и $20,0 \pm 18,2$ мм; $p=0,008$).

Обсуждение

В настоящем пилотном исследовании мы изучили генетическую детерминацию двух клинических форм

Таблица 1 Основные клиничко-лабораторные параметры больных УЭ и ПВК

Характеристики	УЭ (n=46)	ПВК (n=8)	p
Возраст, годы, М±δ	36,5±13,7	52,6±14,2	0,004
Длительность заболевания, мес, М±δ	14,5±28,1	181,8±255,8	0,0003
Пол, м/ж	5/41	1/7	>0,05
Течение заболевания, п (%):			
острое/подострое	21 (47,7)	3 (37,5)	>0,05
хроническое	23 (52,3)	5 (62,5)	>0,05
Эритема, п (%):			
единичная	27 (62,8)	3 (37,5)	>0,05
множественные	16 (37,2)	5 (62,5)	>0,05
Число узлов, п (%):			
от 1 до 5	24 (55,8)	7 (87,5)	>0,05
>5	16 (44,2)	1 (12,5)	>0,05
Интенсивность боли по ВАШ, мм, М±δ	47,5±32,3	43,7±35,4	>0,05
СОЭ, мм/ч, М±δ	16,6±14,3	32,1±9,8	0,005
СРБ, мг/л, М±δ	13,4±25,2	32,9±42,1	0,080

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 2 Распределение частот генотипов полиморфизмов генов *LEP*, *ИЛ1РА*, *ИЛ6* среди больных УЭ, ПВК и в контрольной группе

Генотип	Контроль	УЭ	p	ПВК	p
<i>LEP</i>	110	39		8	
AA, п (%)	30 (27,3)	3 (7,7)		1 (12,5)	
AG, п (%)	60 (54,5)	17 (43,6)		3 (37,5)	
GG, п (%)	20 (18,2)	19 (48,7)*	0,0002	4 (50,0)**	0,053
Аллель 2п:	20	78		16	
A, п (%)	120 (54,6)	23 (29,5)		5 (31,3)	
G, п (%)	100 (45,4)	55 (70,5)*	0,0002	11 (68,7)	
<i>ИЛ1РА</i> :	129	46		8	
A1A1, п (%)	57 (44,2)	31 (67,4)*	0,011	3 (37,5)	
A1A1, п (%)	45 (34,9)	12 (26,1)		4 (50,0)	
A2A2, п (%)	27 (20,9)	3 (6,5)		1 (12,5)	
Аллель 2п:	258	92		16	
A1, п (%)	159 (61,6)	74 (80,4)*	0,002	10 (62,5)	
A2, п (%)	99 (38,4)	18 (19,6)		6 (37,5)	
<i>ИЛ6</i> :	n=187	n=43		n=8	
GG, п (%)	89 (47,6)	12 (27,9)		2 (25,0)	
GC, п (%)	65 (34,7)	25 (58,1)*	0,008	5 (62,5)	
CC, п (%)	33 (17,6)	6 (13,9)		1 (12,5)	
Аллель 2п:	374	86		16	
G, п (%)	243 (65,0)	40 (57,0)		9 (56,2)	
C, п (%)	131 (35,0)	37 (43,0)		7 (43,8)	

Примечание. * – различия между группой больных УЭ и контролем; ** – различия между группой больных ПВК и контролем.



Рис. 1. Больная О. – единичные эритематозные узлы на голенях



Рис. 2. Больная Г. – множественные распространенные эритематозные узлы на голенях, бедрах и предплечьях

Пациенты с УЭ были моложе больных ПВК и имели меньшую длительность заболевания. Не обнаружено значимых различий между этими группами по характеру течения заболевания, локализации эритемы, числу узлов. Вместе с тем выявлены значимые различия СОЭ и тенденция к более высокому уровню СРБ у больных ПВК по сравнению с группой УЭ.

В группах пациентов с УЭ и ПВК нами впервые была выявлена статистически значимо повышенная частота генотипа GG гена *LEP* по сравнению с контролем. В доступной литературе нам не встретилось исследований по ассоциации полиморфизма 19A/G гена *LEP* с УЭ или ПВК, а также с Пн.

Повышенная частота генотипа 19GG гена *LEP* была обнаружена нами у женщин с постменопаузальным остеопорозом [9]. Пациентки с GG-генотипом имели средний показатель минеральной плотности кости шейки бедра на 4% ниже, чем у носителей генотипа AA. Данный полиморфизм не был связан ни с одним из антропометрических показателей.

Проведенные ранее исследования [10] показали, что аллель G в гомозиготном состоянии (19GG) была ассоциирована с более низкими уровнями лептина по сравнению с генотипами AA и AG.

В настоящем исследовании установлено, что частота генотипа A1A1 полиморфизма VNTR гена *IL1RA* среди пациентов с УЭ была достоверно выше, чем в контроле. В то же время M. Amoli и соавт. [5] в своей работе подобных ассоциаций не выявили. Эти различия можно объяснить клинической гетерогенностью заболеваний, ассоциирующихся с УЭ.

Анализ полиморфизма (-174) G/C гена *IL6* показал достоверно более высокую частоту GC-генотипа у пациентов группы УЭ по сравнению с контролем. В исследовании A. Maver и соавт. [11] изучались полиморфизмы генов каскада ИЛ и их эффект на предрасположенность к саркоидозу в Словении, при котором наблюдается вторичная УЭ. Исследование показало, что носители аллели (-174C) гена

IL6 имели повышенный риск развития саркоидоза. В работе K. McDougal и соавт. [6] были изучены 25 полиморфизмов 19 генов 659 пациентов с саркоидозом и аналогичной по численности контрольной группы. Авторы не нашли значимых различий между больными европейцами или афроамериканцами и здоровым контролем. Белок ИЛ6 является провоспалительным цитокином, который вызывает активацию и пролиферацию Т-клеток и принимает участие в образовании гранулемы. Повышенная концентрация этого цитокина обнаружена в образцах легких от пациентов с саркоидозом [12].

Таким образом, в настоящем исследовании впервые в России проведен анализ роли полиморфизмов ряда генов медиаторов воспаления, ассоциированных с предрасположенностью к Пн. К сожалению, в группе больных ПВК статистический анализ был осложнен из-за малого объема выборки. В то же время надо принять во внимание низкую частоту этой нозологии практически во всех популяциях. Необходимы дальнейшие исследования этой малоизученной нозологической формы с использованием увеличенных размеров выборок пациентов и включением других популяционных когорт. Представляется также целесообразным изучение всех функциональных вариантов генов разных локусов одновременно с целью подтверждения полученных результатов. Такой подход поможет уточнить механизмы, лежащие в основе генетической детерминированности Пн разной этиологии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pujol RM, Salvarani C. Erythema nodosum: a clinical approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4):365-8.
- Amoli MM, Ollier WER, Lueiro M, et al. Lack of association between ICAM-1 gene polymorphisms and biopsy-proven erythema nodosum. *J Rheumatol*. 2004;31(2):403-5.
- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*. 1994;76:301-14. doi: 10.1016/0092-8674(94)90337-9
- Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin 1 family. *J Clin Invest*. 1991;88(5):1445-51. doi: 10.1172/JCI115453
- Amoli MM, Miranda-Fillooy JA, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with biopsy-proven erythema nodosum. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan-Feb;28(1 Suppl 57):115-6.
- McDougal KE, Fallin MD, Moller DR, et al. ACCESS Research Group. Variation in the lymphotoxin-a/tumor necrosis factor locus modifies risk of erythema nodosum in sarcoidosis. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug;129(8):1921-6. doi: 10.1038/jid.2008.456
- Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998;102:1369-76. doi: 10.1172/JCI2629
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HA. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16:12-5. doi: 10.1093/nar/16.3.1215
- 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-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):27-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-727
- Hager J, Clement K, Francke S, et al. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels. *Int J Obes*. 1998;22:200-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0800567
- Maver A, Medica I, Salobir M, et al. Polymorphisms in genes coding for mediators in the interleukin cascade and their effect on susceptibility to sarcoidosis in the Slovenian population. *Intern J Mol Med*. 2007;20:385-90. doi: 10.3892/ijmm.20.3.385
- Minshall EM, Tscopoulos A, Yasrue Z, et al. Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1997;10:2034-9. doi: 10.1183/09031936.97.10092034

Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации

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: Евгений Львович Насонов;
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
sokrat@irramn.ru

Поступила 05.09.16



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

В лекции рассмотрены современные тенденции, касающиеся стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита (РА), в свете рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR) и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР). Подчеркивается важнейшая роль стратегии терапии РА, основанной на принципах «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T), ключевое место в реализации которой занимает ранняя активная контролируемая терапия метотрексатом (MT). Обсуждается место в терапии глюкокортикоидов и особенно генно-инженерных биологических препаратов, рациональное применение которых в комбинации с MT позволяет добиться ремиссии у большинства больных.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; глюкокортикоиды; генно-инженерные биологические препараты; ремиссия.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557–571.

PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: RUSSIAN AND INTERNATIONAL GUIDELINES

Nasonov E.L.^{1,2}

The lecture considers the present trends in the strategy of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA) in the light of the guidelines by the European League Against Rheumatism, the American College of Rheumatology and the All-Russian Public Organization "The Association of Rheumatologists of Russia". It emphasizes the most important role of the treat-to-target RA treatment strategy, the key place of which is occupied by early controlled active therapy with methotrexate (MT). The therapeutic place of glucocorticoids and especially biologic agents, the rational use of which in combination with MT allows a remission to be achieved in most patients, is discussed.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; glucocorticoids; biologic agents; remission.

For reference: Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. A pilot study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):557–571 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>

Ревматоидный артрит (РА) – иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ) неизвестной этиологии, характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Осознание медицинской и социальной значимости РА и неудовлетворенность результатами лечения этого заболевания в конце XX в. послужили

мощным стимулом для разработки широкого спектра инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т-и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [3, 4], многие из которых с успехом применяются для лечения других

ИВРЗ (табл. 1). Внедрение ГИБП позволило не только существенно улучшить результаты лечения, но и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования ИВРЗ. Очевидно, что именно высокая эффективность препаратов, ингибирующих активность ФНО α или блокирующих ИЛ6-рецепторы, явилась решающим доказательством фундаментальной роли этих цитокинов в иммунопатогенезе РА [5].

Однако в процессе широкого применения ГИБП в реальной клинической практике стало очевидным, что кардинальное улучшение прогноза зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА в целом на основе рационального использования стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), которые применяются в ревматологии в течение уже многих лет [6, 7].

Современная стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) [8, 9], подготовленных группой экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR) [10–14]. Эти подходы легли в основу рекомендаций многих национальных ревматологических ассоциаций, в том числе Американской коллегии ревматологов (ACR) [15] и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (APP) [16, 17].

Напомним, что общие принципы стратегии «Лечение до достижения цели» при РА включают следующие основные положения [8, 9]:

- Лечение РА следует проводить на основе тесного взаимодействия врача и пациента.
- Лечение БПВП должно начинаться как можно раньше («окно возможностей» – window of opportunity), желательно в течение первых 3 мес от момента развития первых симптомов РА.

- Основная цель лечения – достижение (и поддержание) ремиссии (при раннем РА) и/или низкой активности воспаления (при развернутом РА), позволяющей сохранить трудоспособность, качество жизни и снизить риск преждевременной летальности.
- Важнейший путь для достижения этой цели – подавление локального и системного воспаления с использованием противоревматических препаратов, обладающих различными механизмами действия.
- Тщательный подбор терапии, основанный на оценке стандартизованных индексов активности заболевания в динамике (tight control), способствует достижению цели лечения.

Следует обратить внимание на определенные различия в концепции подготовки материалов экспертами ревматологами EULAR и APP, с одной стороны, и ACR – с другой [15]. Если эксперты EULAR и APP представили рекомендации (recommendation) по ведению пациентов с РА, то американские ревматологи обозначили свои предложения как «руководящие указания, директивы» (guideline). В результате ими были разработаны 32 рекомендации, разделенные на три группы: лечение раннего РА (7 рекомендаций), лечение развернутого (established) РА (15 рекомендаций) и лечение пациентов с высоким риском коморбидных заболеваний (10 рекомендаций). Выделено два уровня рекомендаций: «строгие» (strong), которые подразумевают **целесообразность** назначения соответствующего лечения подавляющему большинству пациентов, и «условные» (conditional), которые подчеркивают **возможность** назначения соответствующей терапии большинству (>50%) пациентов. Отметим, что методологические аспекты подготовки материалов основаны на использовании системы GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [18], суть которой заключается в формулировании вопросов, организованных согласно системе PICO

Таблица 1 Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Другие зарегистрированные показания
Ингибиторы ФНОα			
ИНФ	Химерные МАТ к ФНО α	Ингибция связывания ФНО α с рецептором	БК, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз
АДА	Человеческие МАТ к ФНО α	То же	БК, язвенный колит, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз
ГЛМ	То же	« «	АС, ПсА
ЦЗП	Пэгилированный Fab'-фрагмент гуманизированных МАТ к ФНО α	« «	БК
ЭТЦ	Гибридный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« «	ЮИА, ПсА
ГИБП с другим механизмом действия			
АБЦ	Гибридный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2- и CH3-доменами IgG1	Ингибция стимуляции Т-клеток	ЮИА
ТЦЗ	Гуманизированные МАТ к ИЛ6-рецептору	Блокирование сигнализации ИЛ6	Полиартикулярный и системный ЮИА
РТМ	Химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток	Истощение В-клеток	АНЦА-ассоциированный васкулит

Примечание. ФНО α – фактор некроза опухоли α , ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ГЛМ – голимумаб, ЦЗП – цертолизумаб пэгол, ЭТЦ – этанерцепт, АБЦ – абатацепт, ТЦЗ – тоцилизумаб, РТМ – ритуксимаб, ИЛ – интерлейкин, CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, БК – болезнь Крона, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориазический артрит, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

(Population, Intervention, Comparator and Outcomes). Ключевые принципы рекомендаций ACR (2015) следующие: фокус на наиболее распространенные и типичные клинические ситуации; лечение РА должны проводить ревматологи; в подавляющем большинстве случаев лечение следует начинать с монотерапии МТ; лечение следует проводить оптимальными дозами БПВП не менее 3 мес; следует принимать во внимание стоимость лечения (хотя детальный анализ соотношения эффективность/стоимость не проводился); обязательна оценка активности болезни и функционального статуса с использованием стандартизованных, валидированных индексов; если у пациентов достигается низкая активность или ремиссия, смена терапии остается на усмотрение лечащего врача с учетом мнения пациента; *предпочтение* одного препарата над другим подразумевает, что этот лекарственный препарат следует назначать в *первую очередь*, однако это не значит, что другой препарат *противопоказан*, и его также можно использовать в «*определенных ситуациях*». Общая характеристика рекомендаций EULAR, ACR и APP представлена в табл. 2. Рассмотрим некоторые основные положения.

Новые рекомендации EULAR, ACR и APP укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели» [19]. Это в первую очередь связано с совершенствованием тактики назначения МТ, которая основана на быстрой эскалации дозы, приеме фолиевой кислоты и применении подкожной формы МТ, что позволяет существенно повысить эффективность, переносимость и приверженность терапии, снизить риск лекарственных НР [19–23].

Согласно современным рекомендациям лечение МТ рекомендуется инициировать всем пациентам с ранним РА и даже с недифференцированным артритом (НДА) при высоком риске трансформации болезни в РА. Общепринятое определение НДА отсутствует. Мы рассматриваем НДА как воспалительное поражение одного или нескольких суставов, которое не может быть отнесено к какой-либо определенной нозологической форме, поскольку не соответствует классификационным критериям РА или какого-либо другого заболевания. В этом отношении рекомендации, касающиеся применения МТ, напоминают эмпирическую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия с последующей сменой на препарат более узкого действия в соответствии с выделенным бактериальным патогеном (деэскалацией), которая является стандартом ведения пациентов с пневмонией. Следует особо подчеркнуть, что МТ широко используется при широком круге ИВРЗ (спондилоартриты, ПсА, системная красная волчанка и системные васкулиты и даже остеоартрит), т. е. с теми заболеваниями, которые могут начинаться с поражения суставов в рамках НДА. В то же время терапия МТ рассматривается как перспективный подход в отношении не только индукции, но и поддержания ремиссии, в том числе у пациентов, которые нуждаются в интенсификации терапии, а именно комбинированной терапии МТ и ГК, МТ и стандартными БПВП или МТ и ГИБП [24, 25].

Анализ результатов длительных наблюдательных исследований и национальных регистров свидетельствует о положительном влиянии длительной контролируемой терапии МТ на прогноз болезни, а именно: сниже-

нии частоты кардиоваскулярных осложнений [26], увеличении общей продолжительности жизни [19], уменьшении потребности в протезировании суставов [27]. Следует обратить внимание на низкую частоту тяжелых, требующих прерывания лечения НР, включая инфекционные осложнения [28], поражение легких [29, 30] и печени [31], отсутствие (или низкую частоту) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА [32]. Более того, МТ потенцирует противовоспалительное действие ГИБП за счет различных механизмов, в том числе снижая их иммуногенность, улучшая фармакокинетические параметры, а также благодаря недавно расшифрованным уникальным механизмам противовоспалительной активности, дополняющим «таргетные» эффекты ГИБП [19] (рис. 1). Примечательно, что «кардиопротективный» эффект МТ, вероятно, связан не только с подавлением «воспалительного» компонента патогенеза атеросклеротического поражения сосудов, но и с уникальным «антиатерогенным» действием на сосудистый эндотелий и обмен липидов [19, 26].

Согласно рекомендациям APP, «при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии стандартными БПВП и назначения ГИБП, следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата, а у пациентов с высокой активностью, которым потенциально показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата» [13, 16, 23]. Установлено, что назначение подкожной формы МТ в качестве препарата «первого ряда» может иметь преимущества перед применением его таблетированной формы, в отношении как эффективности (снижение потребности в интенсификации терапии, более частое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (сходная частота НР, несмотря на прием более высокой дозы МТ) и позволяет снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП [33–37] (табл. 3, 4). Материалы первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА (РЕМАРКА – Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) подтверждают обоснованность назначения подкожной формы МТ (метод-жест, Медак ГмбХ, Германия) с быстрой эскалацией дозы (без предварительного лечения пероральной формой МТ) пациентам с ранним РА с высокой активностью болезни, позволяющей добиться ремиссии (или низкой активности заболевания) почти у половины больных без применения ГК и ГИБП [45]. В другом исследовании в рамках протокола РЕМАРКА было показано, что применение подкожной формы МТ у большой группы пациентов с РА характеризуется очень хорошим профилем безопасности, а НР привели к отмене МТ менее чем у 5% пациентов [46]. Фармакологическим обоснованием высокой эффективности подкожной формы МТ (по сравнению с таблетированной формой) являются его оптимальная биодоступность и стабильный зависимый от дозы фармакокинетический профиль в сыворотке, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [47]. Совсем недавно было показано, что фармакокинетические параметры МТ на фоне длительной терапии (площадь под кривой – AUC) тесно

Таблица 2 Российские и международные рекомендации по лечению ревматоидного артрита

APP, 2014 [16]	EULAR, 2013 [11]	ACR, 2015 [15]
Рекомендация 1. Основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (уровень доказательности А), снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания (уровень доказательности С) Рекомендация 2. Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения – врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С) Рекомендация 3. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта (уровень доказательности С) Рекомендация 4. Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей НПВП, ГК, БПВП и ГИБП (уровень доказательности А) Рекомендация 5. Для уменьшения боли в суставах применяют НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект (уровень доказательности А) Рекомендация 6. Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес от момента появления симптомов поражения суставов (уровень доказательности В) Рекомендация 7. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 мес), модифицировать план лечения в зависимости от активности заболевания (уровень доказательности А); оценка эффективности терапии должна основываться на стандартизованных индексах, включающих клинико-лабораторные признаки воспаления суставов, функциональное состояние и трудоспособность пациентов; прогрессирование деструкции следует оценивать каждые 6–12 мес при раннем РА и каждые 12 мес при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, независимо от ее клинической эффективности (уровень доказательности В/С) Рекомендация 8. МТ – препарат «первой линии», должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (уровень доказательности А) и НДА при высокой вероятности развития РА (уровень доказательности С) Рекомендация 9. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенологическое исследование грудной клетки (уровень доказательности С); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (уровень доказательности В)	Рекомендация 1. После постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше (уровень доказательности А) Рекомендация 2. Во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности (уровень доказательности А) Рекомендация 3. У пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (каждые 1–3 мес), и, если не наблюдается улучшения через 3 мес или цель лечения (ремиссия/низкая активность) не достигнута через 6 мес, терапию следует модифицировать (уровень доказательности В) Рекомендация 4. МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА (уровень доказательности А) Рекомендация 5. При наличии противопоказаний для применения МТ (или ранней непереносимости) в качестве компонента стратегии «первой линии» следует рассматривать ЛЕФ или СУЛЬФ (уровень доказательности А) Рекомендация 6. У пациентов, не получавших БПВП (DMARD-naïve), независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП (уровень доказательности А) Рекомендация 7. В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП) (уровень доказательности А) Рекомендация 8. Если при применении стратегии «первой линии» цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП (уровень доказательности D) Рекомендация 9. У пациентов с недостаточным эффектом стратегии, основанной на применении МТ и/или других БПВП (с ГК или без них), следует рассмотреть назначение ГИБП (ингибиторы ФНОα, АБЦ, ТЦЗ и, при особых показаниях, РТМ) (уровень доказательности А)	<u>При раннем РА</u> Рекомендация 1. Независимо от активности заболевания следует использовать стратегию «Лечение до достижения цели» (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая) Рекомендация 2. Если активность заболевания низкая и пациенты не принимали БПВП: • применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию с другим БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая); • применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию двумя БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая) Рекомендация 3. Если активность заболевания умеренная или высокая и пациенты не принимали БПВП: • применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию двумя БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная); • применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию двумя БПВП (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная) Рекомендация 4. Если активность заболевания остается умеренной или высокой, несмотря на монотерапию БПВП (с ГК или без них), применить комбинированную терапию БПВП, или комбинированную терапию БПВП и ингибиторами ФНОα, или ГИБП с другими механизмами действия, а не продолжать монотерапию БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая) Рекомендация 5. Если активность заболевания остается умеренной или высокой, несмотря на монотерапию БПВП: • предпочтительнее использовать монотерапию ингибиторами ФНОα, а не монотерапию ТОФА (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная); • использовать комбинированную терапию МТ и ингибиторами ФНОα, а не комбинированную терапию МТ и ТОФА (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная) Рекомендация 6. Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение БПВП или ГИБП, добавить низкие дозы ГК (уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная) Рекомендация 7. Если развивается обострение заболевания, добавить ГК в максимально возможно низкой дозе и в течение максимально возможно короткого времени (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная) <u>При развернутом РА</u> Рекомендация 8 (1). Независимо от активности заболевания следует использовать стратегию «Лечение до достижения цели» (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая) Рекомендация 9 (2). Если активность заболевания низкая и пациент не принимал БПВП, рекомендуется применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не ингибиторы ФНОα (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)

APP, 2014 [16]	EULAR, 2013 [11]	ACR, 2015 [15]
Рекомендация 10. Назначение МТ должно быть индивидуализированным. При отсутствии противопоказаний (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости (уровень доказательности В) Рекомендация 11. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5–10 мг фолиевой кислоты в неделю (не ранее чем через 24 ч после приема МТ) (уровень доказательности А) Рекомендация 12. В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 мес; клиническую оценку НР следует проводить во время каждого визита пациентов (уровень доказательности С) Рекомендация 13. При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, следует перевести пациентов на подкожную форму препарата (уровень доказательности В); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (уровень доказательности В) Рекомендация 14. При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить ЛЕФ или СУЛЬФ (уровень доказательности В); применение ГК рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ (уровень доказательности В) Рекомендация 15. Назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение времени, необходимого до развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих тщательного мониторинга (уровень доказательности А); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес от начала терапии) Рекомендация 16. У пациентов с ранним активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП (в сочетании с ГК или без ГК) (уровень доказательности А) Рекомендация 17. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить ГИБП (уровень доказательности А); до назначения ГИБП стандартные БПВП (включая подкожную форму МТ) должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 мес; лечение ГИБП следует начинать с ингибиторов ФНОα при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности D) Рекомендация 18. Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (уровень доказательности А) Рекомендация 19. При плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) возможно проведение монотерапии ГИБП или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП (уровень доказательности В); препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ (уровень доказательности В)	Рекомендация 10. При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначить другой ГИБП; в случае неэффективности первого ингибитора ФНОα можно назначить другой ингибитор ФНОα или ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности А) Рекомендация 11. При неэффективности ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ТОФА (уровень доказательности A/D) Рекомендация 12. У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть прекращение лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП (уровень доказательности В) Рекомендация 13. В случае достижения длительной стойкой ремиссии целесообразно снижение дозы стандартных БПВП на основе согласованного решения пациента и врача (уровень доказательности С) Рекомендация 14. При подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии (уровень доказательности С)	Рекомендация 10 (3). Если активность умеренная или высокая и пациент не принимал БПВП: • предпочтительнее использовать монотерапию МТ, а не ТОФА (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – строгая); • предпочтительнее использовать монотерапию МТ, а не комбинированную терапию БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная) Рекомендация 11 (4). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на монотерапию МТ, назначить комбинированную терапию БПВП и ингибиторами ФНОα или ГИБП с другими механизмами действия, а не продолжать монотерапию МТ (уровень доказательности – очень низкий/низкий/умеренный; сила рекомендации – строгая) Рекомендация 12 (5). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение ингибиторов ФНОα, и пациент не получает БПВП, назначить один БПВП (МТ) или комбинированную терапию двумя БПВП (МТ+СУЛЬФ), а не продолжать монотерапию ингибиторами ФНОα (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – строгая) Рекомендация 13 (6). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение монотерапии ингибиторами ФНОα: • использовать ГИБП с другим механизмом действия (с МТ или без него), а не другой ингибитор ФНОα (уровень доказательности – очень низкий/низкий; сила рекомендации – условная); • использовать ГИБП с другим механизмом действия (с МТ или без него), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная) Рекомендация 14 (7). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение монотерапии ингибиторами ФНОα, использовать ГИБП с другим механизмом действия (с МТ или без него), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная) Рекомендация 15 (8). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНОα, использовать ГИБП с другим ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная) Рекомендация 16 (9). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНОα, использовать ТОФА, а не использованные ранее ингибиторы ФНОα, если применение ГИБП с другим механизмом действия по тем или иным причинам невозможно (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная) Рекомендация 17 (10). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение по крайней мере одного ингибитора ФНОα и одного ГИБП с другим механизмом действия: • вначале применить ГИБП с другим механизмом действия, а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная). Если активность остается умеренной или высокой, применить ТОФА, а не другой ингибитор ФНОα (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная) Рекомендация 18 (11). Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение БПВП, ингибиторов ФНОα и ГИБП с другим механизмом действия, применить низкие дозы ГК (уровень доказательности – умеренный/высокий; сила рекомендации – условная) Рекомендация 19 (12). При развитии обострения на фоне приема БПВП, ингибиторов ФНОα и ГИБП с другим механизмом действия добавить к лечению ГК в максимально возможной низкой дозе и в течение максимально возможно короткого времени (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

APP, 2014 [16]	EULAR, 2013 [11]	ACR, 2015 [15]
Рекомендация 20. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНОα следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ) (<i>уровень доказательности А</i>), или другой ингибитор ФНОα (<i>уровень доказательности В</i>), или ТОФА (<i>уровень доказательности В</i>); пациентам, не получавшим МТ, следует назначить этот препарат в оптимальной дозе (<i>уровень доказательности С</i>) Рекомендация 21. РТМ целесообразно назначать в качестве «первого» ГИБП пациентам с РА, серопозитивным по РФ и/или АЦБ, имеющим другие клинические (ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.) и/или лабораторные (АНФ) проявления аутоиммунной патологии или противопоказания для назначения ингибиторов ФНОα (злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и др.); для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ (в возможно низких дозах) не ранее чем через 6 мес после предыдущего курса (<i>уровень доказательности В</i>) Рекомендация 22. В случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (<i>уровень доказательности В/С</i>) Рекомендация 23. При достижении длительной стойкой ремиссии (≥ 12 мес) после прекращения лечения ГК и ГИБП целесообразно обсудить возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (<i>уровень доказательности D</i>) Рекомендация 24. При выборе терапии необходимо учитывать характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний и безопасность терапии (<i>уровень доказательности D</i>)		Рекомендация 20 (13). Если у пациента достигнута ремиссия: • постепенно снизить дозу БПВП (<i>уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная</i>); • постепенно снизить дозу ГИБП и ТОФА (<i>уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная</i>) Рекомендация 21 (14). Если сохраняется низкая активность: • продолжить лечение БПВП (<i>уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая</i>); • продолжить лечение ингибиторами ФНОα, ГИБП с другими механизмами действия или ТОФА, а не прерывать лечение (<i>уровень доказательности – очень низкий/умеренный/высокий/очень высокий; сила рекомендации – условная</i>) Рекомендация 22 (15). Если пациент находится в ремиссии, не отменять сразу все препараты (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая</i>) Рекомендация 23 (16) • У пациентов с ЗСН предпочтительнее использовать комбинированную терапию БПВП или ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий/низкий/умеренный; сила рекомендации – строгая</i>). • При декомпенсации ЗСН у пациентов, получавших ингибиторы ФНОα, предпочтительнее использовать комбинированную терапию БПВП либо ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не другой ингибитор ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>) Рекомендация 24 (17). У пациентов с инфекцией вирусом гепатита В, получавших антивирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая</i>) Рекомендация 25 (18) • У пациентов с инфекцией вирусом гепатита С, получавших антивирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>). • У пациентов с инфекцией вирусом гепатита С, не получавших антивирусную терапию, рекомендуется использовать БПВП, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>) <u>Злокачественные новообразования</u> Рекомендация 26 (19). У пациентов с нелеченным раком кожи (меланома и не меланома) следует использовать БПВП, а не ГИБП или ТОФА (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>) Рекомендация 27 (20). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать РТМ, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая</i>) Рекомендация 28 (21). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать комбинированную терапию БПВП, или АБЦ, или ТЦЗ, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>) Рекомендация 29 (22). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу солидных опухолей, те же рекомендации, что и у пациентов без этой патологии в прошлом (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>) <u>Тяжелые инфекции</u> Рекомендация 30 (22). У пациентов с тяжелыми инфекциями в анамнезе рекомендуется использовать БПВП или АБЦ, а не ингибиторы ФНОα (<i>уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная</i>)

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин, ТОФА – тофацитиниб, НР – нежелательные реакции, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ГХ – гидроксихлорохин, РФ – ревматоидный фактор, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам, АНФ – антинуклеарный фактор, ЦНС – центральная нервная система, ЗСН – застойная сердечная недостаточность.

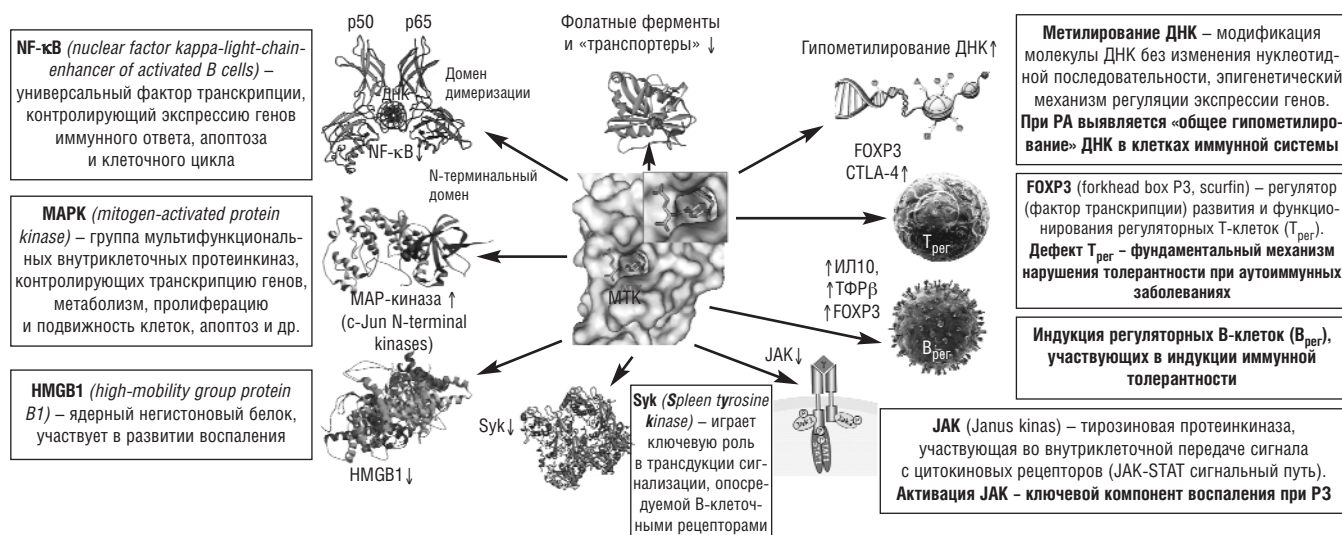


Рис. 1. Новые механизмы действия МТ. ТФРβ – трансформирующий фактор роста β

коррелируют с нормализацией показателей (число воспаленных и болезненных суставов), отражающих клиническую активность РА, уменьшением концентрации важнейших «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, ИЛ1β) и положительной динамикой некоторых других иммунологических биомаркеров, характерных для активного РА [48].

В целом, рекомендации APP, касающиеся подкожной формы МТ, находятся в русле современных тенденций в лечении РА; хотя пока они не вошли в рекомендации ACR (2015), но рассматриваются в рекомендациях EULAR [20] и национальных ассоциаций ревматологов [22, 49]. Примечательно, что при оценке ситуации с лечением РА в США [50] в рамках программы Medicare оказалось, что только треть пациентов получают адекватную дозу МТ (>20 мг/нед), а из пациентов, которым была инициирована терапия ГИБП, только половина получали эффективную дозу МТ (>20 мг/нед) и только 5% – подкожную форму МТ. Эти данные имеют принципиальное значение в свете материалов американского регистра CORRONA (COnsortium of Rheumatology Researchers Of North America), в котором продемонстрирована высокая частота прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНОα и ГИБП с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии

[51]. По мнению авторов, это в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ. Следует особо подчеркнуть, что, по данным Российского регистра ОРЕЛ (РОссийский РЕгистр боЛЬных артритом), к достоинствам российской клинической практики следует отнести более частое применение подкожной формы МТ (методжент), чем в других странах мира [52]. Примечательно, что недавно проведенный систематический обзор материалов контролируемых исследований позволил сделать «парадоксальный» вывод о том, что более высокая эффективность ГИБП (в комбинации с МТ), по сравнению с монотерапией МТ (группа контроля), может быть частично связана с использованием недостаточно адекватных доз МТ и таблетированной, а не более эффективной подкожной формы этого препарата [53].

Эффективность (и, вероятно, переносимость) монотерапии МТ можно повысить путем проведения короткого курса ГК в низких дозах РА [14]. Во всех рекомендациях подчеркивается необходимость назначения минимально эффективной дозы ГК: ≤7,5 мг/сут (в рекомендациях EULAR и APP) и ≤10 мг/сут (в рекомендациях ACR), – токсичность которой рассматривается как приемлемая [54]. Поскольку применение ГИБП (даже на ранней стадии РА) не решает проблем фармакотера-

Таблица 3 Сравнительная эффективность подкожной и таблетированной форм МТ при РА

Исследование, показатель эффективности	Длительность терапии, мес	Форма МТ		p
		подкожная	таблетированная	
J. Braun и соавт. [38]				
ACR20, %	6	78	70	<0,05
ACR70, %	6	41	33	<0,05
G.S. Hazlewood и соавт. [39]				
DAS28 (средний)	3	3,49±1,50	3,92±1,48	0,002
DAS28 (средний)	6	3,12±1,46	3,50±1,51	0,011
DAS28 (средний)	9	2,79±1,37	3,23±1,53	0,005
Смена терапии, %	12	49	77	<0,001
M.S. Islam и соавт. [40]				
ACR20, %	6	93	80	0,02
ACR50, %		89	72	0,03
ACR70, %		11	9	0,72

пии этого заболевания в отношении как эффективности [24], так и безопасности [55, 56], можно полагать, что более широкое применение комбинированной терапии МТ и ГК на ранней стадии позволит улучшить прогноз по крайней мере у некоторых пациентов с РА и добиться существенного снижения «стоимости» болезни (уменьшение риска потери трудоспособности, потребности в ГИБП и протезировании суставов). В недавних исследованиях было убедительно показано, что при раннем РА комбинированная терапия МТ и ГК столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП, при сходной или даже более низкой частоте НР (табл. 5). Как видно из таблицы, терапия МТ в комбинации с ГК позволяет быстро добиться быстрого снижения активности заболевания более чем у 2/3 пациентов с ранним РА.

Применение ГИБП (как класса препаратов) при РА следует рассматривать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или при отсутствии «удовлетворительного» эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ (включая подкожную форму МТ) в максимально переносимых дозах (с ГК или без них) или комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ и гидроксихлорохином (ГХ). При этом допускается назначение ГИБП у пациентов не только с высокой, но и с умеренной активностью болезни. В то же время такая авторитетная организация, как NICE (UK's National Institute for Health and Care Excellence), рекомендует более «жесткие» показания для назначения ГИБП при РА, а именно сохранение высокой активности заболевания (значение индекса DAS28 >5,1), несмотря на комбинированную терапию МТ, СУЛЬФ и ГХ в течение 6 мес [61].

Всем экспертным сообществом признается, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска НР и стоимости лечения [3]. Доказано, что поэтапная интенсификация терапии (step-up): вначале монотерапия МТ (или комбинированная терапия МТ и стандартными БПВП) и только при недостаточной эффективности этой терапии назначение ГИБП – столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни [3, 12]. Более того, данные метаанализа рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) и результаты недавних исследований не выявили достоверных различий в эффективности

Таблица 4 Клинический эффект после «переключения» с таблетированной на подкожную форму МТ при РА

Источник, эффект	Длительность терапии, мес	Эффект
J. Braun и соавт. [38] ACR20, %	2	30%
M.F. Bakker и соавт. [41] Снижение DAS28 (среднее)	1	0,3
	4	0,5
Улучшение DAS28	4	63%
H. Mainmann и соавт. [42] Снижение DAS28 ≥ 1,2	6	74%
D.G. Scott и соавт. [43] Длительность приема	12	83%
	24	75%
Потребность в назначении ГИБП	60	47%
	12	5,2%
	24	8,5%
R.B. Muller и соавт. [44] Потребность в назначении ГИБП	50	47%
Низкая активность заболевания	50	81,1%
Ремиссия	50	69,7%

«тройной» комбинированной терапии стандартными БПВП (главным образом МТ в комбинации с СУЛЬФ и ГХ) по сравнению с комбинированной терапией МТ и ГИБП [62], а также монотерапии МТ в комбинации с ГК и комбинированной терапии МТ и ГИБП (так называемая индукционная терапия), в отношении как отдаленного прогноза, так и возможности поддержания ремиссии [25, 63]. При этом анализ материалов РПКИ свидетельствует о том, что эффективную дозу МТ (>15 мг/нед) как в основной, так и в контрольной группе получали только 25–50% пациентов [62], что полностью соответствует материалам представленного выше систематического обзора [53].

Особое значение имеет рациональный выбор «первого» ГИБП. На групповом уровне у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью и токсичностью, не зависящими от механизма действия, структуры (МАТ или рекомбинантные белковые молекулы) и лекарственной формы (внутривенная – в/в, подкожная – п/к) и тактики применения [24]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют «чувствительные» и «специфичные»

Таблица 5 Сравнительная эффективность монотерапии МТ и ГК по сравнению с комбинированной терапией МТ и БПВП или ГИБП при раннем РА

Исследование	Время оценки эффекта, мес	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)
P. Verschueren и соавт. [57] (CareRA)	4	МТ 15 мг/нед + ПРЕД 30 мг/сут с быстрой отменой	87	МТ 15 мг/нед + СУЛЬФ 2 г/сут + ПРЕД 60 мг/сут с быстрой отменой	85
P.H. de Jong и соавт. [58] (tREACH)	6	МТ 25 мг/нед + ПРЕД 15 мг/сут с быстрой отменой	68	МТ 25 мг/нед + СУЛЬФ 2 г/сут + ПРЕД 15 мг/сут с быстрой отменой	7
J.L. Nam и соавт. [59] (IDEA)	6	МТ 20 мг/нед + 6-МПРЕД 250 мг (однократно)	67	МТ 20 мг/нед + ИНФ (стандартный курс 6 мес)	65
Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт. [60] (BeSt)	6	МТ 7,5→30 мг/нед + 2 г СУЛЬФ + ПРЕД 60 мг с отменой	67	МТ 20 мг/нед + ИНФ (стандартный курс 6 мес)	64

Примечание. CareRA – The Care in ERA; tREACH – treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort; IDEA – The Infliximab as Induction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis; BeSt – Dutch acronym for treatment strategies. ПРЕД – преднизолон, 6-МПРЕД – 6-метилпреднизолон.

биомаркеры, которые позволили бы «подбирать» ГИБП на основании преобладающих механизмов иммунопатогенеза РА [64, 65] в рамках персонифицированного подхода к терапии этого заболевания [66]. Поэтому выбор ГИБП носит эмпирический характер и оставляется на усмотрение врача-ревматолога, но рекомендуется назначать наиболее «дешевые» ГИБП [61], стоимость которых может существенно различаться в разных странах мира. Принципиально важное значение имеет положение о том, что для увеличения эффективности терапии лечение всеми ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ [3, 11–16, 67]. Только при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) МТ возможно проведение монотерапии ГИБП, среди которых «препаратом выбора» является ТЦЗ [68, 69]. Следует подчеркнуть, что опыт лечения ингибиторами ФНОα в качестве «первого» ГИБП больше, чем ГИБП с другими механизмами действия, а данные, касающиеся применения ингибиторов ФНОα при неэффективности ГИБП с другим механизмом действия (РТМ, ТЦЗ и АБЦ), практически отсутствуют. Выбор пути введения ГИБП (в/в или п/к) зависит от клинических и психологических характеристик пациентов, а также их предпочтения, опыта врача и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматолога, развитие медсестринской помощи и центров ГИБП) (табл. 6).

Предварительные рекомендации, касающиеся выбора «первого» ГИБП, представлены на рис. 2. МАТ к ФНОα (АДА, ИНФ, ГЛМ и ЦЗП) предпочтительнее назначать пациентам, серонегативным (или умеренно позитивным) по РФ/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) с сопутствующими за-

болеваниями (или внесуставными проявлениями), такими как псориаз, воспалительные заболевания кишечника, увеит, тем более что названные осложнения относятся к числу официально зарегистрированных показаний для назначения этих препаратов. Предполагается целесообразность выбора ЦЗП в качестве «первого» ингибитора ФНОα, поскольку адекватный эффект на фоне лечения этим препаратом развивается быстрее (через 3 мес), чем другими ингибиторами ФНОα (через 6 мес). ЭТЦ предпочтительнее назначать пациентам, имеющим риск активации туберкулезной инфекции, женщинам, планирующим беременность, бессимптомным носителям вируса гепатита С (по согласованию с гастроэнтерологом). ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ, РТМ), а не ингибиторы ФНОα, рекомендуется назначать пациентам, имеющим клинические и серологические признаки волчаночноподобного синдрома (артрит, плеврит или перикардит, кожная сыпь, увеличение титров АНФ), синдром Фелти, синдром Шенгрена и ЗСН III–IV стадии по NYHA [70, 71]. При выборе РТМ в качестве «первого» ГИБП следует принимать во внимание высокую эффективность при РФ/АЦЦП-положительном варианте РА, наличие противопоказаний для назначения ингибиторов ФНОα. К ним относятся аутоиммунные нарушения, злокачественные новообразования (в течение предшествующих 10 лет), риск реактивации латентной туберкулезной инфекции (противопоказания для туберкулостатической терапии), демиелинизирующие заболевания ЦНС (рассеянный склероз) [71]. АБЦ, как и РТМ, более эффективен при РФ/АЦБ-положительном варианте РА. Кроме того, на фоне лечения АБЦ отмечен более низкий риск инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулезной инфекции, обо-

Таблица 6 Дозы, пути введения и тактика применения ГИБП

Препараты	Сроки введения препаратов													
	0-я неделя	1-й месяц		2-й месяц		3-й месяц		4-й месяц		5-й месяц		6-й месяц		7-й месяц
ИНФ (в/в) 3 мг/кг; 0, 2, 6-я недели, затем каждые 8 нед	●	●		●				●				●		
АДА (п/к) 40 мг; каждые 2 нед		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ЭТЦ (п/к) 50 мг; каждую неделю		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ГЛМ (п/к) 2 мг/кг; 0-я, 4-я недели, затем каждые 8 нед	●		●				●				●			●
ЦЗП (п/к) 400 мг; 0, 2, 4-я недели, затем каждые 4 нед	●	●	●		●		●		●		●		●	●
АБЦ (в/в) 10 мг/кг; 0, 2, 4-я недели, затем каждые 4 нед	●	●	●		●		●		●		●		●	●
АБЦ (п/к) 125 мг; каждую неделю		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ТЦЗ (в/в) 4 или 8 мг/кг; каждые 4 нед		●		●		●		●		●		●		●
ТЦЗ (п/к) 162 мг; каждую неделю		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
РТМ (в/в) 1000 (500) мг; раз в 2 нед, дважды		●											●	●

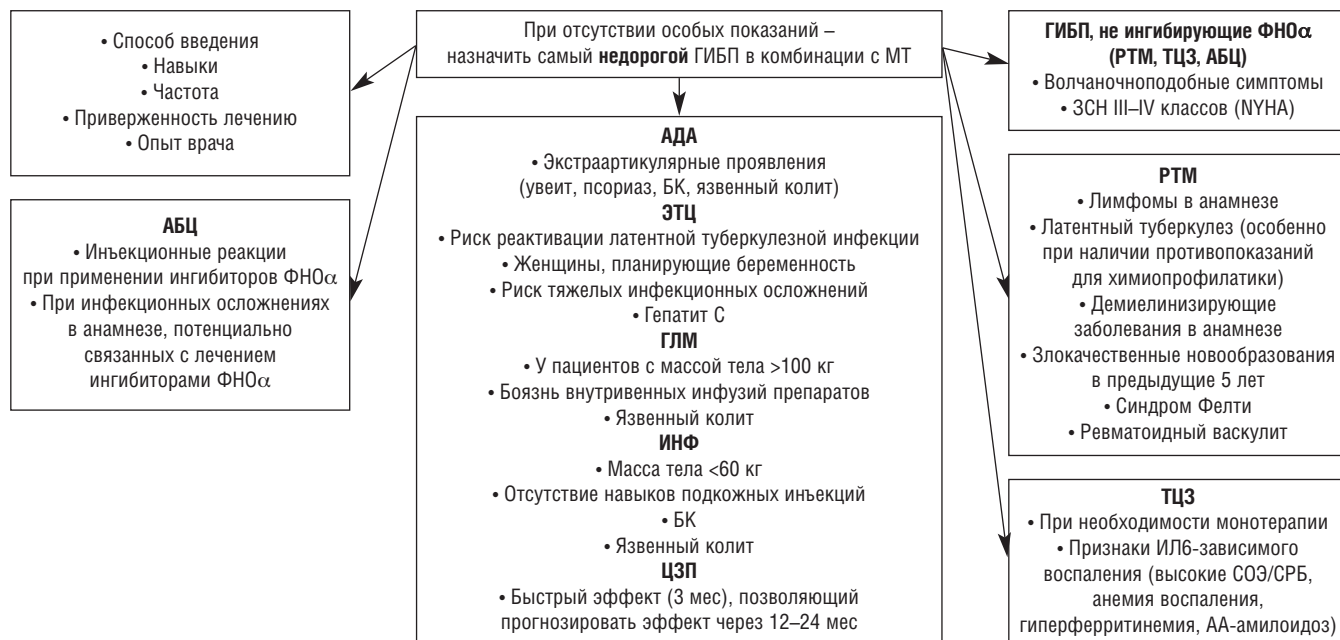


Рис. 2. Рекомендации по выбору «первого» ГИБП

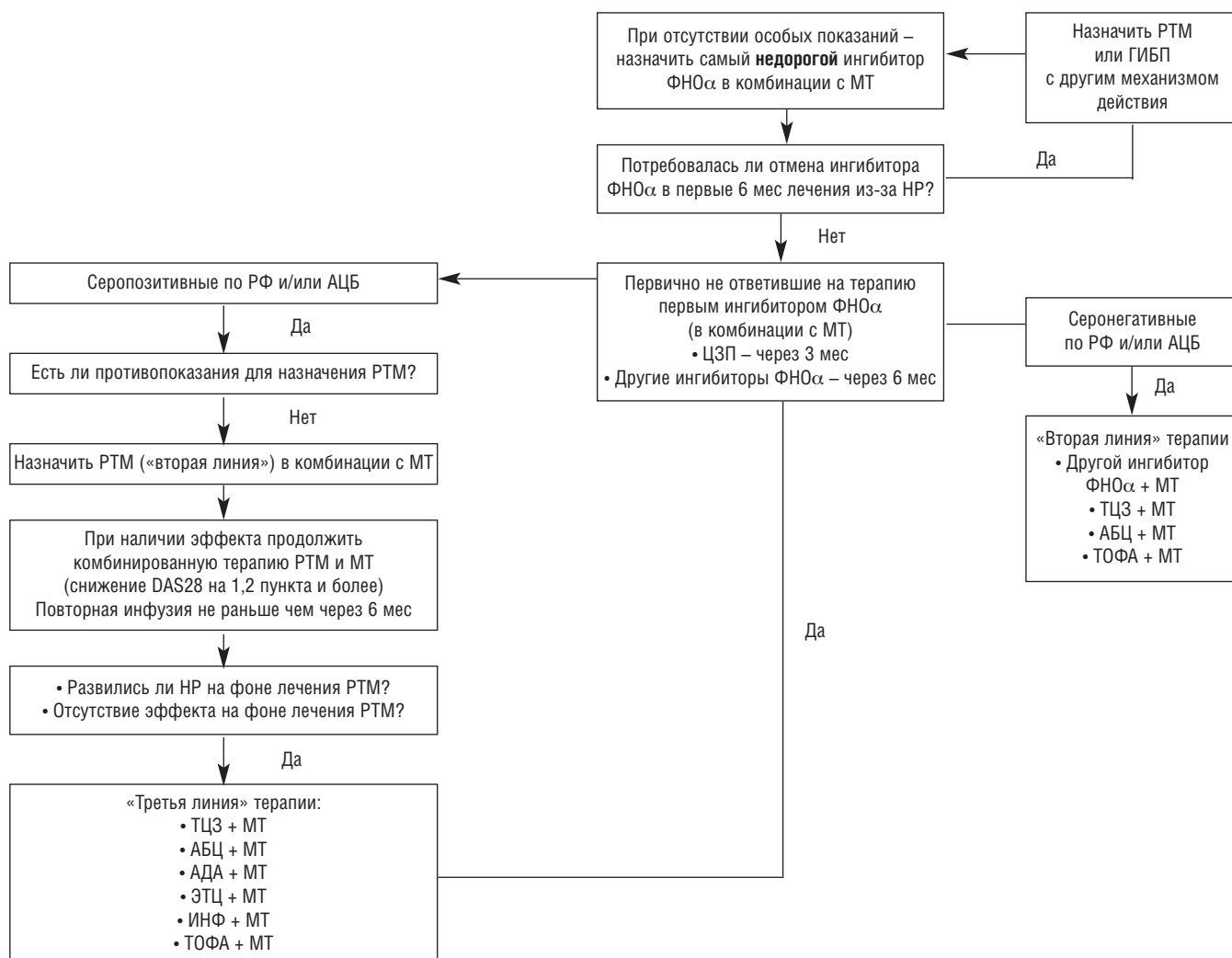


Рис. 3. Рекомендации по лечению пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α и получающих терапию МТ

стрения интерстициальных заболеваний легких и кардиоваскулярных осложнений, чем при использовании ингибиторов ФНО α [72]. ТЦЗ потенциально показан пациентам с ярко выраженными конституциональными проявлениями РА (боль во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторных нарушений (значительное увеличение концентрации СРБ – свыше 100 мг/л, гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление АА-амилоидоза). Как уже отмечалось, имеются данные о более высокой эффективности монотерапии ТЦЗ (по крайней мере по сравнению с ингибиторами ФНО α) у пациентов, имеющих противопоказания или плохую переносимость МТ [72]. Кроме того, лечение ТЦЗ эффективно при болезни Стилла взрослых [4].

Пациентам, у которых не удалось достигнуть ремиссии (или низкой активности, или хотя бы «умеренного» эффекта по критериям EULAR) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП в течение 6 мес («первичная резистентность») или наблюдается «потеря» эффекта

в процессе терапии («вторичная» резистентность), рекомендуется назначить другой ГИБП. Если лечение ГИБП начиналось с ингибиторов ФНО α , то более целесообразно «переключиться» (switch) на прием ГИБП с альтернативными механизмами действия – АБЦ, ТЦЗ или РТМ, а не на другой ингибитор ФНО α (рис. 3). При неэффективности комбинированной терапии БПВП и ГИБП в качестве «третьей линии» терапии следует рассмотреть возможность назначения ингибитора Янус-киназы (JAK) ТОФА – первого «таргетного» синтетического препарата для перорального приема, который специально разработан для лечения РА [73]. В то же время широко обсуждается вопрос о целесообразности назначения ТОФА (как и ГИБП) при недостаточной эффективности МТ, т. е. в качестве «второй линии» терапии. Кроме того, ТОФА имеет хорошие перспективы при других воспалительных ревматических (АС, ПсА) и неревматических (псориаз, алопеция, витилиго и др.) заболеваниях.

Общий план ведения пациентов с РА представлен на рис. 4.

В случае достижения ремиссии (длительность ≥ 6 мес на фоне терапии), после отмены ГК (или продолжения их приема в дозе < 5 мг/сут), возможно постепенное тщательное контролируемое снижение («титрование») дозы или отмена ГИБП [24, 25] (рис. 5). Последнее более вероятно у пациентов с ранним РФ/АЦЦП-негативным вариантом РА. Для поддержания ремиссии после снижения дозы (или отмены) ГИБП необходима адекватная терапия МТ, включая применение подкожной формы препарата. При развитии обострения заболевания повторное назначение тех же препаратов (или других ГИБП) в стандартной дозе, наряду с оптимизацией терапии МТ, приводит к быстрому подавлению активности воспаления у большинства больных. К сожалению, при развернутом РФ/АЦЦП-позитивном варианте РА отмена ГИБП (как и стандартных БПВП) возможна редко и, как правило, приводит к обострению. Все это вместе взятое еще раз подчеркивает целесообразность «стратегического» подхода к ведению пациентов с РА, основанному на ранней

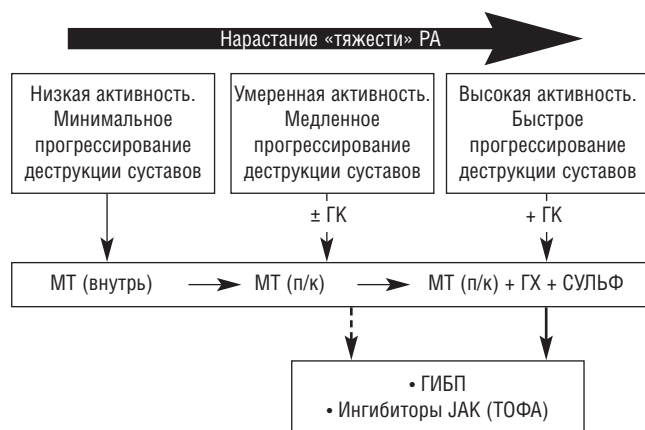


Рис. 4. Алгоритм фармакотерапии РА

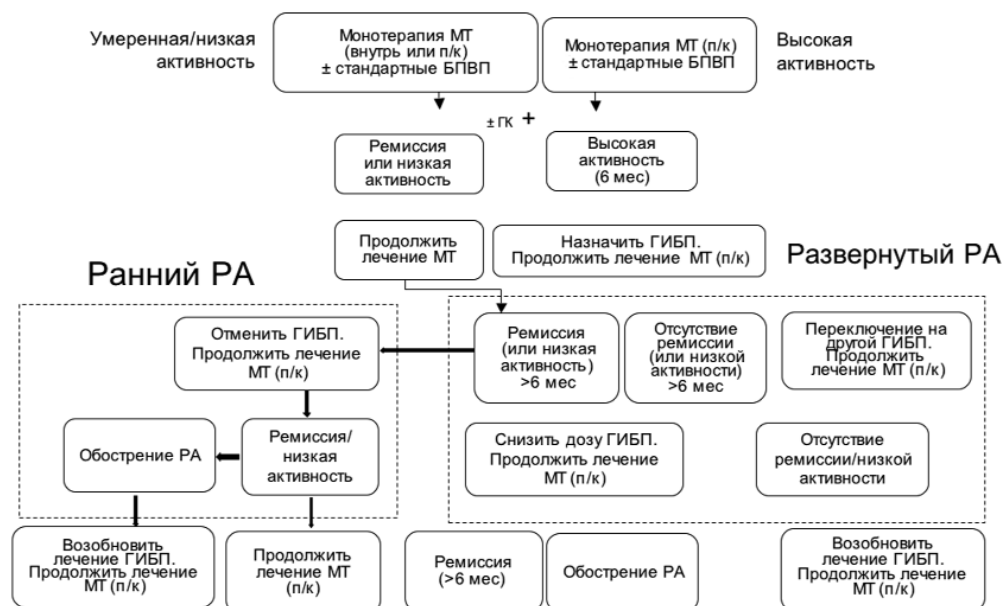


Рис. 5. Индукция ремиссии и поддерживающая терапия при РА

диагностике и тщательно контролируемой терапии начиная с дебюта болезни.

Несомненное клиническое значение имеют рекомендации, касающиеся ведения пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями (инфекция вирусом гепатита В и С, сердечная недостаточность, злокачественные новообразования). Однако уровень их доказательности не высок, и многие проблемы безопасного лечения пациентов с коморбидными заболеваниями, в первую очередь с кардиоваскулярной патологией, требуют дальнейшего изучения [74, 75] и будут более подробно обсуждены в сле-

дующих лекциях программы последипломного обучения ревматологов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, 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. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl Med.* 2012;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016. doi: 10.1016/S140-6736(16)30173-7
4. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
5. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis — shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
6. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet.* 2009;374:430-2. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X
7. Pincus T, Kathryn A, Gibson MD, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis.* 2013;71(Suppl. 1):S9-19.
8. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma J, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
9. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:305. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
10. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
11. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
12. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: General characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609-22 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
13. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8-26 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
14. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) — место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):238-50 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
15. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39489
16. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477-94 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
17. Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54: 381-2. doi: 10.1093/rheumatology/keu156
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcome. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
19. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421-33 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
20. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-9. doi: 10.1136/ard.2008.092668
21. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1049-60. doi: 10.3899/jrheumatol.130738

22. Molina JT, Garcia FJB, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Rheumatol Clin*. 2015;11:3-8.
23. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(Прил.):1-24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Suppl.):1-24 (In Russ.)].
24. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
25. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
26. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2015;22:1903-10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039
27. Kremer JM. Can methotrexate prevent knee arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42:2217-8. doi: 10.3899/jrheum.151104
28. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology*. 2009;48:867-71. doi: 10.1093/rheumatology/kep101
29. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2014;66:803-12. doi: 10.1002/art.38322
30. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systemic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1269. doi: 10.1136/bmj.h1269
31. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):156-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003
32. Bourre-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review. *J Rheumatology*. 2010;37:1416-21. doi: 10.3899/jrheum.090153
33. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 2013;71(Suppl 1):S46-48.
34. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014;36:427-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
35. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; S0049-0172(15)00282-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.0
36. Jay R. Methotrexate revisited: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb;34(2):201-5. doi: 10.1007/s10067-014-2830-9. Epub 2014 Nov 30.
37. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Novcoms related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:272-8. Epub 2014 Dec 23.
38. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73-81. doi: 10.1002/art.23144
39. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 15. pii: annrheumdis-2014-206504. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504
40. Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J*. 2013;22:483-8.
41. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis. Post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1849-52. doi: 10.1136/ard.2009.124065
42. Mainmann H, McClaren E, Heycoks S, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol*. 2010;29:1093-8. doi: 10.1007/s10067-010-1500-9
43. Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond or tolerate oral methotrexate; the MENTOR study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:470-6. doi: 10.3109/03009742.2014.910312
44. Muller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009
45. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138-44 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144
46. Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):371-4 [Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchikhina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374
47. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
48. Kremer JM, Lawrence DA, Hamilton R, McInnes IB. Long-term study of the impact of methotrexate on serum cytokines and lymphocyte subsets in patients with active rheumatoid arthritis: correlation with pharmacokinetics measure. *RMD Open*. 2016;2:e000287. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000287
49. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol*. 2012;39:1559-82. doi: 10.3899/jrheum.110207
50. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1604-11. doi: 10.1002/acr.22383

51. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):71 (P0064).
52. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
53. Duran J, Bockorny M, Dalas D, et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systemic review. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1595-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383
54. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptable low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:952-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
55. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nar Rev Rheumatol.* 2014;10:612-27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123
56. Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):361-6 [Muravyev YuV, Muravyeva LA. Tardy ideas on the use of biological agents in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):361-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-361-366
57. Verschueren P, De CD, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
58. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the iREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1331-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
59. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
60. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-90. doi: 10.1002/art.21405
61. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online] (2016).
62. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomilison G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016;353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777
63. Espinosa F, Fabre S, Pers Y-M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8:107-18. doi: 10.1177/175920X16654476
64. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalized medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:3-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202361
65. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421
66. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив. 2012;84:5-10 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2012;84:5-10 (In Russ.)].
67. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
68. Choy E, Aletaha D, Behrens F, et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016. doi: 10.1093/rheumatology/kew271 [Epub ahead of print].
69. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Man Care Spec Pharm.* 2015;21:409-23. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.5.409
70. Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522-41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):522-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
71. Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. С. 55-93 [Nasonov EL. The use of rituximab in rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. P. 55-93].
72. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 — новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EY. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):416-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
73. 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):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
74. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ.* 2015 Aug 17;351:h3658. doi: 10.1136/bmj.h3658

75. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert

Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol*. 2015;42:1767-80. doi: 10.3899/jrheum.141112

Вопросы для самоконтроля

1. Какова основная цель фармакотерапии РА согласно стратегии «Лечение до достижения цели»?
 - А. Улучшение качества жизни
 - Б. Достижение ремиссии
 - В. Уменьшение боли и улучшение функциональной активности пациентов
 - Г. Увеличение продолжительности жизни
 - Д. Все вышеперечисленное
 - Е. Ничего из вышеперечисленного
2. Применение какого препарата является ключевым компонентом стратегии «Лечение до достижения цели» согласно международным и российским рекомендациям?
 - А. ЛЕФ
 - Б. ИНФ
 - В. МТ
 - Г. ГК
 - Д. ТОФА
3. Какова, согласно российским рекомендациям, дальнейшая тактика ведения пациента при недостаточной эффективности монотерапии таблетированной формой МТ?
 - А. Назначить ЛЕФ
 - Б. Назначить ИНФ
 - В. Назначить монотерапию ТЦЗ
 - Г. Назначить ГХ
 - Д. Назначить подкожную форму МТ
4. Какой препарат следует назначить при недостаточной эффективности монотерапии МТ (включая подкожную форму препарата) у пациента с тяжелым, быстро прогрессирующим РА?
 - А. ИНФ
 - Б. АБЦ
 - В. ТЦЗ
 - Г. АДА
 - Д. ЦЗП
 - Е. Любой из перечисленных
 - Ж. Ни один из перечисленных
5. Какой препарат предпочтительнее использовать при возникновении НР или противопоказаниях для назначения МТ в виде монотерапии?
 - А. ИНФ
 - Б. ТЦЗ
 - В. РТМ
 - Г. ТОФА
 - Д. АДА
6. Какова тактика ведения пациента при недостаточной эффективности монотерапии подкожной формой МТ?
 - А. Отменить МТ, назначить РТМ
 - Б. Отменить МТ, назначить ЛЕФ
 - В. Продолжить лечение МТ, назначить наиболее «дешевый» ГИБП
 - Г. Продолжить лечение МТ, назначить ГХ
 - Д. Отменить МТ, назначить ТОФА
7. Какова тактика ведения пациентов с РА при достижении ремиссии (длительность >6 мес) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП?
 - А. Отменить МТ, продолжить лечение ГИБП
 - Б. Отменить ГИБП, продолжить лечение МТ
 - В. Продолжить лечение МТ, снизить дозу ГИБП
 - Г. Продолжить лечение МТ и ГИБП в том же режиме
 - Д. Отменить МТ и ГИБП
8. Какие препараты нежелательно использовать у пациентов с выраженной застойной сердечной недостаточностью?
 - А. ЛЕФ
 - Б. АБЦ
 - В. Ингибиторы ФНО α
 - Г. РТМ
 - Д. ТЦЗ

Ответы — на с. 606

Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита – апремиласта

Корсакова Ю.Л., 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

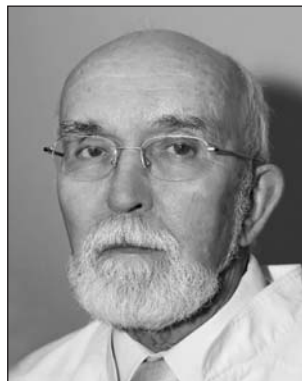
Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова;
yulkorsakova@bk.ru

Contact: Yulia Korsakova;
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 14.03.16



Корсакова Ю.Л. –
старший научный сотрудник
лаборатории клинических
исследований и международных
связей ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
канд. мед. наук



Денисов Л.Н. –
заведующий лабораторией
клинических исследований
и международных связей
ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук

Апремиласт (АП) – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита (ПсА), ингибитор фосфодиэстеразы 4. Лечение АП способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов и уменьшению активности воспалительных изменений.

Положительное влияние терапии АП на течение псориаза было доказано в ряде клинических исследований, например ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis), в котором лечение АП привело к снижению индекса PASI у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом: через 16 нед 75% улучшение PASI значительно чаще наблюдалось у больных, принимавших АП в дозе 30 мг дважды в день (33%), чем при использовании плацебо (ПЛ) – 5% ($p=0,0001$). В исследовании PALACE 1 АП назначался больным ПсА в дозе 20 или 10 мг дважды в день. На 16-й неделе 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) – ACR20 – при использовании АП в дозах 20 и 30 мг дважды в день отмечалось достоверно чаще, чем у больных, получавших ПЛ (в 30,4; 38,1 и 19% случаев; $p=0,0166$ и $p=0,0001$ соответственно). После 52 нед лечения АП ACR20 было достигнуто у 63,0% больных, принимавших препарат по 20 мг дважды в день, и у 54,6% получавших 30 мг дважды в день. По данным исследований PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3, наиболее частыми неблагоприятными реакциями (НР) были диарея, тошнота, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Большинство НР были легкой и средней степени тяжести, и частота отмены терапии из-за НР была низкой.

На основании данных исследований PALACE, в которых участвовали 1493 больных, доказаны эффективность и безопасность АП в лечении ПсА с умеренной активностью заболевания.

Ключевые слова: апремиласт; ингибитор фосфодиэстеразы 4; псориаз; псориатический артрит.

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Денисов ЛН. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита – апремиласта. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):572–577.

THE EFFICACY AND SAFETY OF THE NEW DRUG APREMILAST FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Korsakova Yu.L., Denisov L.N.

Apremilast (AP) is a new phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA). Treatment with AP reduces the level of proinflammatory cytokines and the activity of inflammatory changes.

The positive impact of AP treatment on the course of psoriasis has been proven in a number of clinical trials, for example ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis), in which the treatment with AP has led to a decrease in PASI scores in patients with moderate and severe psoriasis en plaque: after 16 weeks, a 75% PASI improvement was significantly more common in patients taking AP 30 mg twice daily (33%) than in those who used placebo (PL) (5%) ($p = 0.0001$). In the PALACE 1 trial, the PsA patients were given AP at a dose of 20 or 10 mg twice daily. At 16 weeks, the patients who used AP at doses 20 and 30 mg twice daily, more frequently

showed a 20% improvement according to the American College of Rheumatology (ACR) response criteria (ACR20) than those who received PL (in 30.4, 38.1, and 19% of cases; $p = 0.0166$ and $p = 0.0001$, respectively). Following 52 weeks of AP treatment, ACR20 was achieved by 63.0% of the patients who took the drug at 20 mg twice daily, and by 54.6% of those who used 30 mg twice daily. The PALACE 1, PALACE 2, and PALACE 3 trials demonstrated that the most common adverse events (AE) were diarrhea, nausea, headache, upper respiratory tract infections, and nasopharyngitis. Most AE were mild and moderate; and the rate of therapy discontinuation due to AE was low.

These PALACE trials covering 1493 patients have provided evidence for the efficacy and safety of AP in treating moderate PsA activity.

Key words: apremilast; phosphodiesterase 4 inhibitor; psoriasis; psoriatic arthritis.

For reference: Korsakova YuL, Denisov LN. The efficacy and safety of the new drug apremilast for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):572-577 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-572-577>

Псориатический артрит (ПсА) является хроническим воспалительным заболеванием, поражающим суставы, позвоночник, энтезисы, ассоциированным с псориазом кожи и ногтевых пластин [1]. Симптомы ПсА выявляют почти у 40% больных псориазом [2]. Для установления диагноза ПсА в настоящее время широко используются классификационные критерии CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis), которые являются высокочувствительными и специфичными [3].

Лечение ПсА включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно, базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Среди БПВП наиболее часто при псориазе и ПсА применяются метотрексат (МТ), лефлуномид, циклоспорин и сульфасалазин [4–8].

Назначение ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) стало стандартом лечения пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, у которых наблюдается неэффективность и/или непереносимость НПВП и БПВП. Однако у части больных ПсА ингибиторы ФНО α не позволяют контролировать активность заболевания [9–11]. Более того, применение ГИБП связано с риском развития тяжелых инфекций, реактивации латентного туберкулеза, ухудшения течения демиелинизирующих заболеваний и застойной сердечной недостаточности. Кроме того, при парентеральном введении ГИБП отмечаются постинфузионные неблагоприятные реакции (НР) и НР в месте инъекции. Применение ГИБП может сопровождаться выработкой аутоантител, а в некоторых случаях – нейтрализующих антител, способных снижать эффективность препарата [12]. Поэтому такая терапия требует тщательного мониторинга для своевременного выявления инфекционных осложнений, реактивации латентного туберкулеза и гиперчувствительности.

Таким образом, хотя эффективность ГИБП не вызывает сомнений, у них есть существенные ограничения. Следовательно, остается необходимость создания и применения новых эффективных и безопасных препаратов.

Апремиласт (АП) представляет собой новую малую молекулу (химическая формула: N-{2-[(1S)-1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isindol-4-yl}acetamide, $C_{22}H_{24}N_2O_7S$, торговое название «Отезла»), специфически ингибирующую фосфодиэстеразу 4-го типа (ФДЭ4). Биодоступность составляет 73%, период полувыведения – 6–9 ч, выделяется с мочой (58%) и калом (39%).

ФДЭ4 – это одна из основных фосфодиэстераз, экспрессируемых в лейкоцитах. Она имеет четыре подтипа (A, B, C, D) и выявляется в эпителиальных клетках дыхательных путей, в клетках кожи, гладких мышцах, эндотелии со-

судов и хондроцитах [13, 14]. Кроме того, ФДЭ4 экспрессируется иммунными клетками, включая дендритные клетки (ДК), Т-клетки, макрофаги и моноциты [15–17]. Ингибиторы ФДЭ4 вызывают накопление внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к ингибированию транскрипции провоспалительных цитокинов и других клеточных реакций, таких как дегрануляция нейтрофилов, хемотаксис и адгезия к эндотелиальным клеткам [18].

АП влияет на активность клеток и содержание медиаторов, участвующих во многих патофизиологических процессах, снижает *in vitro* экспрессию ФНО α мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) человека, синовиоцитами пациентов с ревматоидным артритом (РА), плазмцитоидами ДК, Т-клетками, кератиноцитами. Кроме того, АП снижает экспрессию интерлейкинов (ИЛ) 23 и 12 и повышает выработку ИЛ10 МНПК человека *in vitro* [19]. Учитывая наличие ФДЭ4 в различных воспалительных клетках и роль этого фермента в развитии воспаления, ингибиторы ФДЭ4 могут оказывать противовоспалительное действие почти во всех воспаленных тканях [20].

Целевая ингибция ФДЭ4 приводит к частичному подавлению продукции провоспалительных медиаторов, таких как ФНО α , интерферон γ и ИЛ23, и повышает выработку противовоспалительных медиаторов, включая ИЛ10 [18, 19], что в свою очередь приводит к уменьшению клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [19, 21, 22]. *In vitro* АП значительно уменьшает экспрессию ФНО α , ИЛ7 и матриксных металлопротеиназ 1, 3, 13 и 14 в синовиоцитах больных РА [21, 22, 23]. У больных тяжелым бляшечным псориазом АП снижал инфильтрацию миелоидными ДК поверхностного слоя кожи и эпидермиса, в результате чего толщина эпидермиса была уменьшена приблизительно на 20% в течение 29 дней [22]. Последующие исследования при псориазе показали, что АП уменьшает эпидермальный и дермальный инфильтрат, состоящий из миелоидных ДК, Т-клеток и естественных киллеров и подавляет в псориатических бляшках экспрессию генов Th1-, Th17- и Th22-патогенетических путей, в результате чего снижается выработка ИЛ12/23p40, ИЛ23p19, ИЛ17A и ИЛ22 [24].

Таким образом, результаты доклинических и клинических исследований АП позволяют предполагать его позитивное влияние при многих воспалительных заболеваниях. В последние несколько лет эффективность и переносимость АП изучаются при анкилозирующем спондилите [25], РА [26], болезни Бехчета [27], псориазе и ПсА [28–36].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating

the Effects of Apremilast in psoriasis) принимали участие 844 больных псориазом, 282 из которых до 16 нед получали плацебо (ПЛ) с последующим переводом на АП 30 мг дважды в день, 562 — принимали АП. Лечение АП привело к уменьшению индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом через 16 нед. При назначении АП по 30 мг дважды в день 75% улучшение PASI (PASI75) наблюдалось значительно чаще (33%), чем у больных, получавших ПЛ (5%; $p=0,0001$) [28, 29]. В РКИ ESTEEM 1 и 2 [30] до начала лечения соответственно 66,1 и 64,7% больных страдали псориазом ногтей, а у 66,7 и 65,5% был среднетяжелый и тяжелый псориаз волосистой части головы. На 16-й неделе значительно более выраженное улучшение состояния пораженных псориазом ногтей, которое оценивалось с помощью индекса NAPS (Nail Psoriasis Severity Index), наблюдалось у больных, принимавших АП, по сравнению с группой ПЛ: среднее значение NAPS в основной группе снизилось на 22,5%, а в группе ПЛ увеличилось на 6,5% (ESTEEM 1; $p<0,0001$), в исследовании ESTEEM 2 наблюдалось уменьшение индекса NAPS на 29,0 и 7,1% соответственно ($p<0,0052$). Оценка псориаза волосистой части головы по мнению врача (ScPGA, Scalp Physician Global Assessment) на момент включения в обеих группах была ≥ 3 . Через 16 нед значение ScPGA, равное 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные проявления псориаза), у больных, принимавших АП, наблюдалось значительно чаще, чем в группе ПЛ (46,5 и 17,5% ESTEEM 1; 40,9 и 17,2% ESTEEM 2 соответственно; $p<0,0001$ для обоих РКИ) [31]. В РКИ LIBERATE (Evaluation in a Placebo-Controlled Study of Oral Apremilast and Etanercept in Plaque Psoriasis) сопоставлялись эффективность и безопасность терапии АП в дозе 30 мг дважды в день, ПЛ и этанерцептом (ЭТЦ) в дозе 50 мг подкожно еженедельно [32]. Через 16 нед PASI75 у больных, получавших ЭТЦ и АП, наблюдалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ: соответственно в 48,2% ($p<0,01$), 39,8% ($p<0,01$) и 11,9% случаев. Через 32 нед у больных, продолжавших лечение ЭТЦ и АП, PASI75 отмечалось соответственно в 61,4 и 53,0%, а после замены ПЛ на АП — в 45,2% случаев. Различия в группах АП и ЭТЦ были незначительными ($p=0,26$).

Эффективность АП была изучена в нескольких исследованиях у больных ПсА. В исследовании II фазы АП в дозе 20 и 40 мг дважды в день продемонстрировал значительно более выраженный эффект по сравнению с ПЛ. На 12-й неделе лечения 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) достигнуто соответственно у 43,5; 35,8 и 11,8% больных [33].

Недавно были опубликованы результаты четырех РКИ III фазы, названных PALACE (Psoriatic Arthritis Longterm Assessment of Clinical Efficacy) 1, 2, 3 и 4.

PALACE 1 проводилось с участием 83 исследовательских центров в 13 странах [34]. Включались больные активным ПсА, соответствовавшие критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) [3], имевшие не менее трех болезненных и трех припухших суставов, принимавшие прежде различные БПВП ($MT \leq 25$ мг/нед, или лефлуномид ≤ 20 мг/сут, или сульфасалазин ≤ 2 г/сут) и/или не более одного ГИБП. В исследование не включались больные, у которых наблюдалась неэффектив-

ность более трех БПВП или более одного ингибитора ФНО α . 504 больных активным ПсА были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу ПЛ и группы принимающих АП по 20 и 30 мг дважды в день. АП назначали по 10 мг в день с повышением дозы на 10 мг ежедневно до соответствующего уровня. Если через 16 нед не наблюдалось уменьшения числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) на 20% и более, АП отменялся, а больные, принимавшие ПЛ, рандомизировались в соотношении 1:1 в группы получавших АП по 20 или 30 мг дважды в день.

На 16-й неделе у больных, принимавших АП 20 и 30 мг дважды в день улучшение ACR20 отмечалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ: соответственно в 30,4% ($p=0,0166$), 38,1% ($p=0,0001$) и 19% случаев. Больные, не получавшие ранее ГИБП, чаще достигали ACR20, чем те, кто имел опыт такого лечения. АП в дозе 30 мг дважды в день несколько чаще обеспечивал ACR20, чем в дозе 20 мг дважды в день, но это различие не было статистически значимым.

Через 24 нед АП в дозах 30 мг 2 раза в день и 20 мг 2 раза в день существенно превосходил по эффективности ПЛ (табл. 1): ACR20 было достигнуто у 36,6; 26,4 и 13,3% больных соответственно. Наблюдалось уменьшение выраженности энтезитов и дактилитов, а также снижение индекса PASI.

В РКИ PALACE 1 [34] после 52 нед лечения наблюдалось нарастание положительного влияния АП на основные симптомы ПсА, ACR20 достигнуто у 63,0 и 54,6% получавших АП соответственно по 20 и 30 мг дважды в день (табл. 2).

Большинство НР были выявлены в течение первых 24 нед наблюдения: в группе ПЛ одна или более НР отмечалась у 50%, в группах АП — у 60% больных. Диарея и тошнота наблюдались преимущественно в первые 2 нед лечения и обычно разрешались к 4-й неделе без дополнительной терапии. НР расценивались как серьезные (СНР) у двух больных, получавших АП 20 мг дважды в день. В первые 2 нед лечения у них развился инфаркт миокарда. Оба являлись курильщиками, у них имели место гиперлипидемия и отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям.

У больных, получавших АП с самого начала исследования, в период с 24-й по 52-ю неделю было выявлено пять СНР: эндометриоз и аппендицит у одной больной (20 мг дважды в день), гастроэнтерит, инфаркт миокарда и остеопороз у одного больного (30 мг дважды в день).

Из пяти случаев инфекций, расценивавшихся как СНР, две наблюдались в первые 24 нед (одна пневмония и одна гастроинтестинальная клостридиальная инфекция на фоне приема АП по 30 мг дважды в день), и три случая были выявлены между 24-й и 52-й неделями (пневмония и аппендицит — у одного больного, получавшего АП по 20 мг дважды в день, и гастроэнтерит у одного пациента, принимавшего препарат в дозе 30 мг дважды в день).

Кроме того, в одном случае был выявлен плоскоклеточный рак кожи. Из исследования выбыли 6 больных из-за развития СНР: двое из группы ПЛ (похудение и рак предстательной железы), один из больных, принимавших АП по 20 мг дважды в день (острый инфаркт миокарда), и три пациента, получавших АП по 30 мг дважды в день (тромбоз глубоких вен и острая гипотензия, ги-

Таблица 1 Оценка эффективности лечения АП через 24 нед (n=489)

Показатель	ПЛ	Апремиласт			
		20 мг 2 раза в день	p*	30 мг 2 раза в день	p*
ACR20, n (%)	22 (13,3)	43 (26,4)	0,0032	59 (36,6)	<0,0001
ACR50, n (%)	7 (4,2)	24 (14,7)	0,0013	32 (19,9)	<0,0001
ACR70, n (%)	1 (0,6)	9 (5,5)	0,0102	17 (10,6)	0,0001
DAS28-CPB <2,6, n (%)	4 (2,4)	19 (11,7)	0,0011	30 (18,6)	<0,0001
MASES (0–13)	-0,8 (0,31)	-1,6 (0,30)	0,0678	-1,7 (0,29)	0,0334
Индекс тяжести дактилита (0–20)	-1,3 (0,27)	-2,0 (0,30)	0,0710	-1,8 (0,27)	0,1753
PASI50, n (%)	12 (18,5)	25 (33,8)	0,0439	41 (50,6)	0,0001
PASI75, n (%)	3 (4,6)	13 (17,6)	0,018	17 (21,0)	0,004

Примечание. MASES – Маастрихтский индекс энтезита, связанного с анкилозирующим спондилитом (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), изменение оценивалось у больных, имевших не менее одного энтезита до начала лечения. Индекс тяжести дактилита и его изменение оценивались у больных, имевших не менее одного дактилита до начала лечения. PASI оценивался у больных, имевших распространенный псориаз ($\geq 3\%$ площади тела), PASI50/75 – улучшение PASI на 50 и 75%; ACR20/50/70 – 20%, 50%, 70% улучшение по критериям ACR; * – по сравнению с ПЛ.

перитонический криз, гастроинтестинальная клостридиальная инфекция). В одном случае был смертельный исход (у 52-летней женщины, принимавшей АП по 20 мг дважды в день и МТ). Причиной смерти была мультиорганный недостаточность на фоне существовавшего ранее дефицита витамина В₁₂, не связанная с приемом исследуемого препарата. У небольшого числа больных наблюдалось уменьшение массы тела. Оно составило $>5\%$ у 15,8% больных, получавших АП по 20 мг дважды в день, и у 17,2% принимавших препарат в дозе 30 мг дважды в день.

В РКИ PALACE 3 изучались эффективность и безопасность АП у 505 больных ПсА, у которых сохранялась активность артрита (ЧБС ≥ 3 , ЧПС ≥ 3), несмотря на проводившуюся терапию БПВП и/или ГИБП [36]. Больные были рандомизированы в три группы (1:1:1): ПЛ, АП по 20 и 30 мг дважды в день. Если на 16-й неделе от начала лечения у больных не наблюдалось уменьшение ЧБС и ЧПС на 20%, больным, принимавшим ПЛ, назначался АП. Остальным больным из группы ПЛ оно было заменено на АП в дозах 20 мг дважды в день и 30 мг дважды в день на 24-й неделе.

После 16 нед лечения ACR20 было достигнуто у 28% больных в группе больных, получавших АП по 20 мг дважды в день, у 41% принимавших 30 мг дважды в день и у 18% в группе ПЛ ($p=0,0295$ и $p<0,0001$ соответственно). Уменьшение индекса HAQ при назначении АП по 30 мг дважды

в день ($M=-0,20$), по сравнению с ($M=-0,07$; $p=0,0073$) в группе ПЛ. Кроме того, на 16-й неделе у больных с распространенным псориазом, получавших АП по 30 мг дважды в день, значительно чаще наблюдалось улучшение индекса PASI на 50% (у 41% больных), чем в группе ПЛ (24%; $p=0,0098$). После 52 нед лечения АП наблюдалось устойчивое улучшение вышеуказанных показателей [36].

В исследовании PALACE 4 на 52-й неделе 58% больных достигли ACR20, а положительное воздействие на кожные проявления псориаза было скромным [37]. В целом, больные хорошо переносили АП, влияние на лабораторные показатели было минимальным.

В РКИ PALACE 1, 2, 3 и 4 наиболее частыми НР были диарея, тошнота, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит [38]. Большинство НР были легкой и средней степени тяжести, и частота отмены терапии из-за НР была низкой.

РКИ PALACE 2, 3 и 4 подтвердили эффективность АП у больных активным ПсА, и в них не было получено каких-либо новых данных по безопасности терапии АП по сравнению с результатами II фазы исследований [39].

В завершившихся исследованиях небольшое число отклонений в результатах лабораторных анализов было классифицировано как НР. Большинство из них разрешались самостоятельно и не считались связанными с исследуемым препаратом. Подавляющее число таких отклонений не были расценены как клинически значимые

Таблица 2 Оценка эффективности лечения АП через 52 нед

Показатель	ПЛ/АП 20 мг 2 раза в день	ПЛ/АП 30 мг 2 раза в день	АП 20 мг 2 раза в день	АП 30 мг 2 раза в день
ACR20	34/64 (53,1)	30/60 (50,0)	75/119 (63,0)	71/130 (54,6)
ACR50	16/63 (25,4)	17/61 (27,9)	29/117 (24,8)	32/130 (13,8)
ACR70	3/62 (4,8)	9/61 (14,8)	18/117 (15,4)	18/130 (13,8)
DAS28-CPB <2,6, n	17/65 (26,2)	11/60 (18,3)	39/120 (32,5)	30/129 (23,3)
MASES (0–13), M, %	-50,0	-40,0	-100,0	-66,7
Динамика индекса тяжести дактилита (0–20), M, %	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0
PASI50	11/25 (44,0)	11/27 (40,7)	28/53 (52,8)	41/68 (60,3)
PASI75	4/25 (16,0)	6/27 (22,2)	13/53 (24,5)	25/68 (36,8)

Примечание. п/м – число ответивших на лечение/число пациентов с достаточными данными для оценки. М – среднее значение. В скобках – процент больных.

и не требовали медицинского вмешательства. Среди больных, у которых наблюдалось повышение уровней печеночных трансаминаз, не было повышения уровня билирубина, понижения уровня альбумина, увеличения протромбинового времени. При увеличении дозы АП не отмечалось тенденций к более частым и более серьезным отклонениям лабораторных показателей. Изменения лабораторных тестов не носили закономерного характера и не позволяли заподозрить токсическое воздействие, развитие васкулита или другого субклинического воспалительного процесса.

Лечение АП может сопровождаться учащением случаев развития депрессии. Поэтому его следует с осторожностью применять у больных с депрессией в анамнезе и/или суицидальными мыслями или попытками [40]. Пациенты, принимающие АП, должны следить за массой тела. При ее снижении, которое невозможно объяснить другими причинами, следует прекратить прием препарата. АП взаимодействует с индукторами ферментов цитохрома Р450, такими как рифампин, фенobarбитал, карбамазепин и фенитоин. Пациенты не должны принимать эти препараты во время лечения АП [41].

Для снижения риска развития НР со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется следующая схема достижения рекомендуемой лечебной дозы (30 мг дважды в день):

- День 1: 10 мг утром.
- День 2: по 10 мг утром и вечером.
- День 3: 10 мг утром и 20 мг вечером.
- День 4: 20 мг утром и 20 мг вечером.
- День 5: 20 мг утром и 30 мг вечером.
- День 6: 30 мг утром и 30 мг вечером.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) дозу уменьша-

ют до 30 мг перорально один раз в день. Коррекции дозы не требуется у больных почечной недостаточностью легкой и умеренной степени или с печеночной недостаточностью.

Эффективность АП в отношении псориаза сопоставима с таковой МТ: PASI75, по данным РКИ, наблюдается у 30–42% больных на фоне лечения АП, а при приеме МТ – в среднем у 40% [42].

На основании данных об эффективности и безопасности терапии АП в исследованиях PALACE, в которых участвовали 1493 больных, в 2014 г. данный препарат был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) США для лечения ПсА в дозе 30 мг дважды в день.

Учитывая результаты РКИ, АП может быть рекомендован для лечения ПсА, особенно у больных с умеренной активностью заболевания, тем более что препарат характеризуется хорошим профилем безопасности.

Прозрачность исследования

Данная статья является обзором литературных данных об эффективности и переносимости апремиласта.

Спонсоры

Работа над статьей не имела спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
2. Mease PJ, Gladman D, Kim A, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73. doi: 10.1002/art.21972
4. Soriano E. The actual role of therapy with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2012;89(Suppl):67–70. doi: 10.3899/jrheum.120248
5. Kingsley G, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012;51:1368–77. doi: 10.1093/rheumatology/kes001
6. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulphasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestation of the seronegative spondyloarthritis: a department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2325–9. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C
7. Spadaro A, Ricciardi B, Sili-Scadalli A, et al. Comparison of cyclosporine A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis. A one year prospective study. *Clin Exp Rheum*. 1995;13:589–93.
8. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):464–70. doi: 10.1002/acr.21848
9. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319–26. doi: 10.1136/ard.2011.150995
10. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:4–12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350
11. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:451–85. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.027
12. Shear NJ. Fulfilling an unmet need in psoriasis: do biologics hold the key to improved tolerability? *Drug Saf*. 2006;29:49–66. doi: 10.2165/00002018-200629010-00004
13. Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today*. 2005;10:1503–19. doi: 10.1016/S1359-6446(05)03622-6
14. Tenor H, Hedbom E, Hauselmann HJ, et al. Phosphodiesterase isoenzyme families in human osteoarthritis chondrocytes: functional importance of phosphodiesterase 4. *Br J Pharmacol*. 2002;135:609–18. doi: 10.1038/sj.bjp.0704480

15. Manning CD, Burman M, Christensen SB, et al. Suppression of human inflammatory cell function by subtype-selective PDE4 inhibitors correlates with inhibition of PDE4A and PDE4B. *Br J Pharmacol*. 1999;128:1393-8. doi: 10.1038/sj.bjp.0702911
16. Barber R, Baillie GS, Bergmann R, et al. Differential expression of PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms in inflammatory cells of smokers with COPD, smokers without COPD, and nonsmokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:L332-43. doi: 10.1152/ajplung.00384.2003
17. Bjorgo E, Tasken K. Role of cAMP phosphodiesterase 4 in regulation of T-cell function. *Crit Rev Immunol*. 2006;26:443-51. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v26.i5.40
18. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:1583-90. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.001
19. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2010;159:842-55. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x
20. Wittmann M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013;3:1-15. doi: 10.1007/s13555-013-0023-0
21. Capone L, Rogovitz A, Gandhi AK, et al. Anti-inflammatory activity of apremilast against T cells, chondrocytes, and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts in vitro. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10 Suppl):1844.
22. Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1529-38. doi: 10.1185/030079908X301866
23. McCann FE, Palfreeman AC, Andrews M, et al. Apremilast, a novel PDE4 inhibitor, inhibits spontaneous production of tumour necrosis factor- α from human rheumatoid synovial cells and ameliorates experimental arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R107. doi: 10.1186/ar3041
24. Gottlieb AB, Matheson RT, Menter A, et al. Efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of apremilast in recalcitrant plaque psoriasis: A phase II open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:888-97.
25. Pathan E, Abraham S, van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1475-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201915
26. Genovese MC, Jarosova K, Cieslak D, et al. Apremilast in patients with active rheumatoid arthritis: A phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2015 Jul;67(7):1703-10. doi: 10.1002/art.39120
27. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behcet's syndrome — a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*. 2015;372:1510-8. doi: 10.1056/NEJMoa1408684
28. Papp K, Cather J, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:738-46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60642-4
29. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049
30. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3156-67. doi: 10.1002/art.34627
31. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3, randomized controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
32. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis (PALACE 2). *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):S346-7.
33. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement (PALACE 3). *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):S132.
34. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963
35. Wells AF, Edwards CJ, Adebajo AO, et al. Apremilast in the treatment of DMARD naive psoriatic arthritis patients: results of a phase 3 randomized controlled trial (PALACE 4). ACR meeting, San Diego, 2013. Abstract L4.
36. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42:479-88. doi: 10.3899/jrheum.140647
37. Mease PJ, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: Pooled safety analysis of three Phase 3, randomized, controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl.):S131-2.
38. Celgene International Sarl. Apremilast achieves statistical significance for the primary endpoint of the first phase III study (PALACE-1) in patients with psoriatic arthritis [press release]. Available from: <http://ir.celgene.com/phoenix.zhtml?c=111960&p=irolnewsArticle&ID=1714113&highlight=> (Accessed August 6, 2013).
39. Goldenberg MM. Pharmaceutical Approval Update. PT. 2014 Jun; 39(6):415-416, 423.

Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы

Клюквина Н.Г.¹, Асеева Е.А.², Никонорова Н.О.²

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 1119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Наталия Геннадьевна Клюквина; nataklykvina@yandex.ru

Contact: Natalia Klyukvina; nataklykvina@yandex.ru

Поступила 16.03.16

В обзоре представлены данные литературы о клинических проявлениях, методах диагностики, гистологических особенностях, прогнозе и ответе на терапию различных поражений легких при системной красной волчанке (СКВ). Приведены собственные данные о спектре легочной патологии у больных СКВ и описание клинического случая.

Ключевые слова: системная красная волчанка; поражение легких.

Для ссылки: Клюквина НГ, Асеева ЕА, Никонорова НО. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):578–589.

LUNG INVOLVEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: WELL-KNOWN FACTS AND UNSOLVED ISSUES Klyukvina N.G.¹, Aseeva E.A.², Nikonorova N.O.²

The review presents the data available in the literature on the clinical manifestation, diagnostic methods, histological features, prognosis, and response to therapy of various lung injuries in systemic lupus erythematosus (SLE). The authors give their own data on the spectrum of pulmonary diseases in patients with SLE and describe a clinical case.

Key words: systemic lupus erythematosus; lung involvement.

For reference: Klyukvina NG, Aseeva EA, Nikonorova NO. Lung involvement in systemic lupus erythematosus: Well-known facts and unsolved issues. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):578–589 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-578-589>

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание человека неизвестной этиологии, характерными особенностями которого являются многообразие клинической картины и прогрессирующее течение с чередованием ремиссий и обострений. В основе иммуновоспалительного процесса, вызывающего развитие полиорганной недостаточности, лежит неконтролируемая гиперпродукция органонеспецифических аутоантител к различным антигенам клеточного ядра и отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке и органах-мишенях. СКВ чаще развивается у женщин, пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 40 лет, распространенность составляет от 5 до 250 случаев на 100 тыс. населения [1, 2].

Симптоматика при СКВ варьирует от незначительных (и даже латентных, клинически «немых») проявлений до тяжелого органного поражения, при этом сочетание симптомов может быть разнообразным. СКВ может протекать как хроническое страдание, с редкими и умеренными обострениями, а может манифестировать fulminантной картиной вплоть до летального исхода. Прогностически неблагоприятными при СКВ считаются поражение почек, центральной нервной системы (ЦНС); развитие гематологических кризов и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС). Данные варианты заболевания хорошо освещены в ме-

дицинской литературе, тогда как некоторым клиническим и лабораторным признакам уделяется недостаточно внимания вследствие их низкой частоты или сложившегося мнения об их невысокой значимости [3, 4]. К числу таких проявлений относится и патология легких.

По данным больших когортных исследований, клинические и рентгенологические признаки легочного поражения (ЛП) встречаются у каждого четвертого пациента, при этом клинически значимое ЛП развивается только у 3–8% больных. Легочная симптоматика чаще наблюдается у больных СКВ мужского пола и при позднем возрасте дебюта (старше 50 лет) [5–7]. Верификация легочного диагноза нередко бывает затруднена, так как в ряде случаев симптоматику расценивают как сопутствующее инфекционное поражение или она уходит на второй план в клинической картине, уступая первенство более активным проявлениям СКВ. Существуют различные сведения о частоте легочной патологии на основании не только прижизненной диагностики, но и аутопсийных находок. Так, Н.М. Наурт и соавт. [8] по данным аутопсии обнаружили значительное ЛП у 18% больных. В другом исследовании у 90 больных с достоверным диагнозом СКВ плевро-пульмонарное поражение было обнаружено в 98% случаев: преобладали плевриты (78%) и бактериальная инфекция (58%), реже встречались альвеолярные геморрагии

(26%), повреждение дистальных отделов дыхательных путей (21%), оппортунистические инфекции (14%) и легочные тромбоэмболии (8%), как острые, так и хронические [9].

ЛП у больных СКВ в целом не ассоциируется с плохим жизненным прогнозом, проявляется неспецифической симптоматикой и может протекать бессимптомно. Однако некоторые формы ЛП обладают свойством или неуклонно прогрессировать с развитием необратимого органичного повреждения, или протекать молниеносно с крайне неблагоприятным исходом.

Клинические проявления

Поражение дыхательной системы при СКВ включает вовлеченность различных отделов легких: дыхательных путей, паренхимы, сосудов, плевры и диафрагмы (табл. 1). Легочные проявления могут развиваться на любой стадии заболевания, ассоциироваться с активностью или являться следствием длительного патологического процесса и проводимой терапии [10].

Поражение плевры — самое частое (45–60%) проявление, относится к диагностическим критериям заболевания. Плевральный выпот обычно двусторонний, небольшой по объему, может оставаться бессимптомным и выявляться только при рентгенологическом обследовании. Плеврит у большинства развивается на фоне обострения СКВ, однако у части пациентов может быть первым и единственным симптомом в дебюте заболевания. Большие объемы плеврального выпота обнаруживают в редких случаях, при этом хирургические методы лечения практически не используются, так как наблюдается хороший терапевтический эффект при назначении адекватных доз ГК и НПВП [11, 12].

Поражение паренхимы включает ОВП, ДАГ и ИПЛ.

Острый волчаночный пневмонит — достаточно редкое проявление (2–8%), по клинической картине напоминает бактериальную пневмонию. Поэтому при остром начале (лихорадка, кашель, боль в грудной клетке, кровохарканье, появление одышки и признаков гипоксии) требуется проведение дифференциальной диагностики между активизацией основного заболевания (ОВП, как правило, развивается на фоне имеющегося диагноза СКВ) и присоединением сопутствующей инфекции. При рентгенографии и компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) выявляются двусторонние, реже односторонние инфильтративные изменения в нижних отделах легких. Могут отмечаться диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», множественные расширенные сосуды. Гистологические изменения имеют неспецифический характер: некроз, нейтрофильная инфильтрация, отек альвеол, гиалиновые мембраны, альвеолярные геморрагии, отложение иммуноглобулинов и комплемента. Прогноз при развитии ОВП является неблагоприятным, летальность достигает 50%, особенно при возникновении у женщин в послеродовом периоде. Эффект может быть достигнут при использовании высоких доз ГК, в том числе и парентерально (пульс-терапия), экстракорпоральных методов лечения, ВВИГ, РТМ, цитотоксических препаратов (ЦФ). Ряд авторов считают целесообразным до получения результатов дополнительных методов обследования одновременное назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия эмпирически [11–13].

Потенциально опасным является развитие **диффузных альвеолярных геморрагий** (у 1–5% больных). ДАГ следует заподозрить при резком возникновении фебрильной лихорадки, кашля, выраженной одышки, кровохарканья и критическом снижении гематокрита. ДАГ могут протекать без кровохарканья, что вызывает значительные трудности при проведении дифференциальной диагностики с инфекционным процессом. Описаны случаи возникновения ДАГ на фоне иммуносупрессивной терапии при минимальных экстрапульмональных проявлениях СКВ. Считается, что ДАГ редко являются первым симптомом заболевания и чаще развиваются на фоне длительного анамнеза СКВ, у больных с высокими уровнями антител к двуспиральной ДНК, с активными формами волчаночного нефрита, особенно после проведения пульс-терапии ГК. Этиология осложнения неизвестна, предполагается патогенетическое участие ряда факторов — отложение иммунных комплексов и активация системы комплемента внутри сосудов и альвеолярных перегородок, триггерная роль инфекционных возбудителей, геморрагические нарушения и др. [14].

Диагноз подтверждается по данным рентгенологического исследования легких (двусторонние альвеолярные инфильтраты), КТВР (зоны «матового стекла» и консолидации), исследования ФВД (увеличение ДСЛ по окиси углерода на 30% и более за счет избытка гемоглобина в альвеолярном пространстве). Важное диагностическое значение имеет использование дополнительных методов обследования — бронхоскопии с оценкой цитологической картины БАЛ и трансбронхиальной биопсии. Бронхоскопия в первую очередь направлена на исключение сопутствующей инфекции. Наличие свободной крови в дыхательных путях, нарастающее при повторных исследованиях, серозно-геморрагический характер БАЛ, макрофаги с большим содержанием гемосидерина, отсутствие гнойной мокроты и отрицательные результаты бактериологического исследования подтверждают диагноз ДАГ. Торакальная биопсия легких проводится редко из-за тяжести состояния больных, в случае получения гистологического материала обнаруживают обширные альвеолярные кровоизлияния, капилляриты, отложение иммунных комплексов и иммуноглобулинов [15].

Лечебная тактика заключается в экстренном использовании агрессивных методов лечения, в том числе высоких доз ГК и цитотоксических препаратов [11, 16]. Половина больных с ДАГ нуждаются в проведении ИВЛ, летальность при этом осложнении СКВ может достигать 50–90%.

Частота **интерстициального поражения легких** при СКВ значительно меньше по сравнению с другими заболеваниями соединительной ткани и не превышает 10%. Картина ИПЛ развивается главным образом при длительном течении болезни, но может явиться и следствием перенесенного ОВП. Характерны наличие хронического сухого кашля и постепенно нарастающая одышка, крепитирующие хрипы в базальных отделах легких при аускультации. В большинстве случаев ИПЛ в первые годы после возникновения протекает бессимптомно [5].

На ранних стадиях рентгенологические изменения могут отсутствовать, и характерная картина выявляется только при КТВР органов грудной клетки. Изменения по типу «матового стекла» встречаются у 6–8%, бронхоэкта-

Таблица 1 Легочные поражения при СКВ

Топика, частота	Особенности	Клинические проявления	Диагностика	Дополнительные методы обследования	Дифференциальный диагноз	Лечение
<i>Поражение плевры</i>						
Плеврит (45–60%)	В качестве первого симптома – у 5–10% больных. Обычно двусторонний, небольших или умеренных размеров. Может протекать бессимптомно. Ассоциируется с активностью заболевания. Чаше развивается у мужчин и афроамериканцев	Боли в грудной клетке (усиливающиеся на вдохе и при кашле), одышка, лихорадка. При физикальном обследовании – шум трения плевры	Рентгенография	Выпот представляет собой экссудат (повышенные уровни белка и ЛДГ), цитоз (преобладание лимфоцитов или нейтрофилов), уровень глюкозы снижен. Можно обнаружить низкое содержание комплемента и положительные АНА	Парапневмонический выпот. Эмболии. Сердечная недостаточность. Туберкулез	Низкие и умеренные дозы ГК, НПВП. При рефрактерных случаях – присоединение гидроксихлорохина или АЗА
<i>Поражение паренхимы легких</i>						
ОВП (2–8%)	Редкое осложнение. Чаше у молодых больных и при небольшой давности СКВ. У 50% больных с ОВП легочная симптоматика является первым симптомом заболевания. У половины больных выявляется плеврит. Фульминантные формы ОВП могут встречаться во время беременности	Внезапное развитие лихорадки, кашля, одышки, болей в грудной клетке. Кровохарканье. При физикальном обследовании – двусторонние хрипы в нижних отделах легких, симптомы гипоксии	На рентгенограммах – двусторонние альвеолярные инфильтраты, преимущественно в нижних отделах. КТ – «матовое стекло» и зоны консолидации	Бронхоскопия. Исследование БАЛ (цитология, различные бактериальные, грибковые и вирусные культуры, пневмоцисты). Биопсия легких (редко) – неспецифические изменения. Имеется ассоциация с высокими уровнями антител к Ro/La	Пневмония. Альвеолярные геморрагии. Отек легких. Организующая пневмония в рамках ИПЛ. NB! – очень важно исключить инфекционный характер	Прогноз неблагоприятный (особенно в послеродовой период). Летальность 50%. ГК 1–1,5 мг/кг/сут, ГК в/в, возможно назначение ЦФ, ВВИГ, экстракорпоральных методов лечения, РТМ. Одновременное назначение антибактериальной терапии эмпирически до получения результатов обследования
Диффузные альвеолярные геморрагии (2–5,4%)	Обычно развиваются на фоне достоверного диагноза, особенно при наличии волчаночного нефрита. Имеется ассоциация с активностью заболевания и высокими уровнями антител к дуспиральной ДНК. Редко служат первым проявлением СКВ. Имеют склонность к рецидивированию (40% больных)	Резкое развитие лихорадки, одышки, кашля, кровохарканья. NB! – отсутствие кровохарканья не исключает диагноз ДАГ. При физикальном обследовании – признаки гипоксии. У 90% больных – анемия (встречается резкое снижение уровня гемоглобина)	На рентгенограммах легких – двусторонние альвеолярные инфильтраты (у 18% может встречаться односторонний характер поражения). КТ – «матовое стекло», зоны консолидации. Увеличение по окиси углерода на 30% и более (за счет избытка гемоглобина в альвеолярном пространстве)	Низкие уровни компонентов комплемента (70% больных). Исследование БАЛ (исключение инфекционного генеза, гемосидеринозные макрофаги). Трансбронхиальная биопсия (только у стабилизированных больных) – кровоизлияния (72%), капилляриты (14%), внутриальвеолярные геморрагии, гемосидеринозные макрофаги, депозиты иммунных комплексов	Инфекционная патология	Высокая летальность (50–90%). Большинство больных нуждаются в проведении ИВЛ. Пульс-терапия ГК + ПЗ 1 мг/кг/сут + ЦФ в/в 1000 мг 1 раз в 4 нед, экстракорпоральные методы лечения. РТМ
ИПЛ (3–10%)	Частота ИПЛ возрастает с увеличением длительности СКВ. Развивается латентно или после ОВП. Хроническое ИПЛ чаше встречается у мужчин и пожилых больных. Часто сочетается с поражением плевры. Течение медленное, имеет тенденцию к стабилизации	Постепенно нарастающая одышка. Хронический сухой кашель. При физикальном обследовании – двусторонние хрипы на вдохе. «Барабанные пальцы» развиваются редко	ФВД: рестриктивные изменения, дыхательные объемы и ФЖЕЛ обычно снижены. На ранних стадиях изменения на рентгенограммах органов грудной клетки могут отсутствовать, впоследствии – двусторонние инфильтраты в нижних отделах легких. КТ (поздние стадии) – «матовое стекло», диффузные интерстициальные инфильтраты, утолщение перегородок, «сотовое легкое», тяжистые бронхоэктазы. Частота изменений на КТ у бессимптомных больных достигает 30%	Бронхоскопия, исследование БАЛ (повышение числа лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). Торакальная биопсия легких (неспецифическая или организующая пневмония). Картина обычной интерстициальной пневмонии чаше обнаруживается при сочетании СКВ и синдрома Шегрена	Инфекционные осложнения	Высокие дозы ГК. Цитотоксики (ЦФ, АЗА). Имеются данные об эффективности ММФ. Прогноз при развитии ИПЛ в рамках СКВ более благоприятный по сравнению с идиопатическими формами ИПЛ

Топика, частота	Особенности	Клинические проявления	Диагностика	Дополнительные методы обследования	Дифференциальный диагноз	Лечение
<i>Поражение сосудов легких</i>						
Тромбозмобилические осложнения	Острые формы (ТЭЛА) или хронические (хроническая тромбозмобилическая ЛГ)	Соответствующие клинические и инструментальные признаки		Определение уровней антифосфолипидных антител		Антикоагулянты. При развитии КАФС – ГК, цитотоксики, плазмаферез, ВВИГ
ЛГ (0,5–15%)	Длительность СКВ не коррелирует с развитием ЛГ. Часто сочетается с синдромом Рейно	Одышка, слабость, боли в грудной клетке. При физикальном обследовании – расширение яремных вен, акцент 2-го тона, отеки нижних конечностей	ЭхоКГ. При гистологическом исследовании – фиброз интимы, депозиты комплемента и иммуноглобулинов	Определение уровней антифосфолипидных антител		Прогноз у больных СКВ с ЛГ хуже по сравнению с больными идиопатической ЛГ. Антикоагулянты, бозентан, ГК + цитотоксические препараты
Острая обратимая гипоксия	Редкое осложнение	Внезапное развитие гипоксии	Отсутствуют изменения на рентгенограммах легких и признаки ТЭЛА	Резко повышены уровни С3-компонентов комплемента, повышение экспрессии на поверхности эндотелия молекул адгезии (Е-селектина, VCAM-1, ICAM-1)		Высокие дозы ГК
<i>Поражение дыхательных путей</i>						
Верхние отделы ДП	До 30%. Разнообразные формы (поражение слизистой оболочки глотки, паралич голосовых связок, крикоаритеноидит)	Хрипота, одышка	Изменения на рентгенограммах обычно отсутствуют	Специальные методы для выявления локализации обструкции. Исключение инфекционной патологии	Типичные возбудители инфекции – гемофильная палочка, стрептококки, грибы (реже)	При развитии ларингита и паралича голосовых связок эффективны ГК. При наличии показаний – антибиотики
Нижние отделы ДП	Утолщение стенок бронхов, бронхоэктазы, ОБ (редко)	В случае развития ОБ – тяжелая (как правило, необратимая) обструкция дыхательных путей, прогрессирующая одышка	У 2/3 – изменения при исследовании ФВД, КТ – мозаичная картина, интенсивность которой увеличивается на вдохе (при развитии ОБ)	Редко – биопсия	Инфекции	Незначительный эффект ГК и цитотоксических препаратов
<i>Поражение мышц</i>						
Синдром «сморщенного легкого» (0,6–0,9%)	Патогенез неизвестен (миозит диафрагмальных мышц? невропатия грудобрюшных нервов?)	Необъяснимая одышка, усиливающаяся в горизонтальном положении. Боли в грудной клетке (плевральные). При физикальном обследовании – ослабление дыхания с хрипами или без них	Уменьшение легочных объемов, высокое стояние куполов диафрагмы и линейные ателектазы на рентгенограммах, рестриктивные изменения при исследовании ФВД в отсутствие признаков паренхиматозного поражения	Аутопсийные данные – диффузный фиброз и атрофия диафрагмы	–	ГК + цитотоксические препараты. Ингаляции β-агонистов. Теофиллин. На фоне лечения исход благоприятный
<i>Ассоциированная патология</i>						
Острый респираторный синдром взрослых (4–15%)	Развивается в молодом возрасте, имеет более тяжелое течение по сравнению с больными без СКВ		Развивается на фоне сепсиса, острого пневмонита, диффузных альвеолярных геморрагий и КАФС			Летальность может достигать 70%; является причиной летальности примерно в 30% всех случаев при СКВ
Инфекционные осложнения	Причина 30–50% летальных исходов больных СКВ. В большинстве случаев вызываются бактериями (75%), микобактериями (12%), грибами (7%) или вирусами (5%). Возможно развитие оппортунистических инфекций	Клиническая картина схожа с ОВП и ДАГ	Оценка активности СКВ, скрининг на латентный туберкулез до назначения цитотоксинов, квантифероновый тест при подозрении на туберкулезную этиологию процесса			Антибактериальная терапия. Вакцинация против гриппа и пневмонии
Рак легких	Наиболее часто встречается аденокарцинома.	Гистологическая картина аналогична таковой в популяции. Возможно развитие редких опухолей (карциноид, бронхоальвеолярная карцинома)				

Топика, частота	Особенности	Клинические проявления	Диагностика	Дополнительные методы обследования	Дифференциальный диагноз	Лечение
Лекарственное поражение	Лекарственная волчанка		Выпот в плевральной полости (прокаионамид, гидралазин, этанерцепт)			
	Метотрексат (1%) – осложнение обычно развивается в течение первого года лечения	Лихорадка, кашель. Одышка, хрипы при физикальном обследовании	Рентгенологические изменения неспецифичны, возможно развитие «матового стекла», диффузная интерстициальная инфильтрация	Исследование БАЛ. Биопсия легких (признаки воспаления и фиброза, гранулемы, повышенное содержание эозинофилов)	Инфекция	Отменить метотрексат, ГК
	ЦФ – ранний (первые 6 мес терапии) и поздний (спустя несколько лет после начала лечения) пневмонит	При остром начале пневмонита – непродуктивный кашель, лихорадка, одышка Поздний пневмонит – нарастающая одышка и сухой кашель	КТ – двусторонние изменения в верхних долях по типу «матового стекла» На рентгенограммах – интерстициальный фиброз в верхних долях легких	Исследование БАЛ	Инфекция	Отмена ЦФ, высокие дозы ГК Эффект от ГК незначительный. Трансплантация легких

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АНА – антинуклеарные антитела, ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОВП – острый волчаночный пневмонит, КТ – компьютерная томография, ДСЛ – диффузионная способность легких, БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, ДАГ – диффузные альвеолярные гемморрагии, ИПЛ – интерстициальное поражение легких, ЦФ – циклофосфамид, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ФВД – функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, РТМ – ритуксимаб, АЗА – азатиоприн, ММФ – микофенолата мофетил, КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром, ЛГ – легочная гипертензия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ – эхокардиография, ДП – дыхательные пути, ОБ – облитерирующий бронхолит, в/в – внутривенно.

зы и утолщение бронхиальной стенки – у 20%, утолщение плевры – у 15% больных. Гистологические признаки характеризуются периваскулярной инфильтрацией различной степени выраженности, перибронхиальной лимфоидной гиперплазией, интерстициальным фиброзом и гиперплазией пневмоцитов [17]. Наиболее часто встречается неспецифическая интерстициальная пневмония, которая имеет достаточно характерную картину при КВТР. Возможно развитие десквамативной и лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, а также организуемой пневмонии (согласно классификации Европейского респираторного общества и Американского торакального общества) [18].

В отличие от идиопатического интерстициального легочного фиброза, гистологическое исследование в случае развития ИПЛ у больных СКВ не имеет прогностического значения. По мнению некоторых авторов, далеко не всем больным СКВ с ИПЛ требуются специальные методы лечения, и тактика ведения основывается на степени выраженности и прогрессирования легочной симптоматики [19–21].

Поражение сосудов легких может манифестировать ЛГ, тромбоэмболией легочных сосудов и развитием острой обратимой гипоксии.

Легочная гипертензия встречается у 0,5–14% больных СКВ, впервые как проявление заболевания описана в 1973 г. В качестве возможной причины развития ЛГ рассматриваются легочный циркуляторный вазоспазм, васкулопатия, тромбоз *in situ* и эндотелиальная дисфункция. Клинические проявления аналогичны таковым при идиопатической ЛГ. Гипертензия чаще носит мягкий, субклинический характер, тяжелая ЛГ (систолическое легочное артериальное давление >40 мм рт. ст.) встречается редко [22].

ЛГ развивается главным образом на фоне достоверной СКВ, чаще у женщин, редко – у детей [23]. Нередко сочетается с синдромом Рейно. Согласно наблюдениям

некоторых исследователей, у 1/3 больных с ЛГ встречаются признаки периферического кожного васкулита, сетчатого ливедо и дигитальной гангрены. Имеются данные о высокой частоте обнаружения антител к рибонуклеопротеину (РНП) и ревматоидного фактора (50–80%), патогенетическая роль которых так и не установлена. Более определенные предположения высказываются в отношении высокой частоты повышенных уровней антикардиолипидных антител (аКЛ; 75%) у больных СКВ с ЛГ, что предполагает участие антител в образовании микротромбозов легочных сосудов [11, 24]. F. Lian и соавт. [25] предполагают, что синдром Рейно, наличие антител к фосфолипидам и U1-RNP следует рассматривать как независимый значимый предиктор развития ЛГ при СКВ.

Большинство авторов считают, что длительность, тяжесть и активность СКВ не коррелируют с развитием ЛГ, при этом проявления ЛГ могут даже превалировать в клинической картине на фоне неяркой симптоматики основного заболевания [26]. Диагностика ЛГ нередко запаздывает, поскольку одышка, слабость и снижение функциональных возможностей трактуются в рамках конституциональных проявлений основного заболевания [27]. В то же время развитие ЛГ у больных СКВ относится к прогностически неблагоприятным признакам, а показатели выживаемости при сочетании СКВ и ЛГ ниже, чем при идиопатической ЛГ [28–30].

В 1991 г. был описан особый вариант поражения сосудистого русла на фоне высокой активности СКВ – **синдром острой обратимой гипоксемии** (ООГ; acute reversible hypoxemia). ООГ проявляется внезапным нарушением ДСЛ и изменением газового состава крови без очевидных признаков паренхиматозного поражения. Предполагается, что в основе развития данного проявления лежит окклюзионная васкулопатия, возникающая вследствие перегруженности эндотелия адгезивными молекулами и активации системы комплемента. Сведения об ООГ ограничиваются единичными описаниями случаев, в которых отмеча-

ется хороший ответ только на высокие дозы ГК и недостаточный — при назначении антикоагулянтов и дезагрегантов [31, 32].

Упоминание о другой редкой форме поражения легких, предположительно вызванной патологией мышц, — **синдроме «сморщенного легкого»** (ССЛ; *shrinking lung syndrome*) появилось в 1965 г. ССЛ рассматривался как дисфункция диафрагмы, ведущая к снижению легочного объема. Генез развития до конца не изучен. При использовании дополнительных методов исследования выявлялось патологическое трансдиафрагмальное давление, подразумевающее слабость диафрагмы в качестве основной причины возникновения симптома. Однако признаков поражения диафрагмальных мышц, изменений на электромиограмме, каких-либо признаков миозита или миопатии не выявлялось. Отличительной особенностью синдрома является некоторый парадокс симптоматики: выраженная одышка, боль в грудной клетке, ортопноэ, изменения функциональных легочных тестов (ФЛТ) по рестриктивному типу и отсутствие инструментально подтвержденного поражения паренхимы легких [7, 33, 34].

Также при СКВ возможно поражение верхних и нижних отделов ДП. Редкими, но достаточно тяжелыми считаются случаи облитерирующего бронхиолита, криптогенной интерстициальной пневмонии, пневмоторакса [35–40].

Инфекционные осложнения

Инфекционная патология встречается у больных СКВ достаточно часто, что связано с врожденными и приобретенными нарушениями иммунитета на фоне основного заболевания и применения иммуносупрессивных препаратов [10]. Риск развития инфекционных поражений дыхательной системы при СКВ в 3 раза выше по сравнению с популяцией. Пневмонии являются самой частой причиной госпитализации больных СКВ и ассоциируются со значительной смертностью. Основными возбудителями респираторных внебольничных инфекций у больных СКВ считаются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, тогда как у стационарных пациентов ключевыми патогенами являются *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Ряд авторов связывают частое развитие легочных инфекций у больных СКВ в большей степени с иммуносупрессивной терапией, чем с дефектами иммунной системы. Кроме того, частое вовлечение респираторного тракта обусловлено нарушением работы мукоцилиарного аппарата и застойными явлениями в нижних отделах легких, особенно при наличии ателектазов, поражении паренхимы легких и слабости дыхательной мускулатуры [41–44].

В последние годы все большее внимание привлекает проблема пневмоний, вызванных *Pneumocystis jirovecii* [45]. По данным метаанализа, включавшего 11 905 больных ревматическими заболеваниями, пневмоцистная пневмония обнаружена у 5% больных СКВ, а частота лечения в стационаре по этому поводу составляла 12 случаев на 10 тыс. госпитализаций в год. Предполагается, что факторами риска пневмоцистной пневмонии у больных СКВ следует считать высокую активность болезни, патологию почек, интерстициальный легочный фиброз, большую суточную дозу ГК, лимфопению и низкую концентрацию CD4+ Т-клеток. Имеются сообщения о развитии пневмоцистной пневмонии у больных СКВ при лечении РТМ [45–48].

Необходимо напомнить об особенностях интеркуррентных инфекций, в том числе и легочных, при СКВ. Наряду с типичными возбудителями (пневмококк и т. д.), возможно инфицирование и атипичными патогенами (грибы, микобактерии и пр.). Симптоматика легочного поражения при развитии оппортунистических инфекций, особенно на фоне терапии ГК, может протекать стерто. Некоторые инфекции, особенно вирусные, участвуют в индукции обострения или усугублении тяжести СКВ. Также нельзя забывать, что клиническая симптоматика (лихорадка, лимфаденопатия, легочные инфильтраты, коагулопатия и пр.) у части больных требует проведения сложной дифференциальной диагностики между обострением основного заболевания и сопутствующей патологией [41, 46].

Легочный туберкулез

В последние годы резко возросла частота туберкулеза как осложнения СКВ, и в первую очередь в развивающихся странах, где туберкулез является эндемичным заболеванием [49]. Частота туберкулеза в этих регионах в среднем составляет >5% (от 3,6 до 16,7%), он встречается главным образом в виде милиарного поражения легких (27–50% случаев легочного туберкулеза) и внелегочных форм (32–67%) [49–53].

Представляют интерес результаты исследования S.G. Pasoto и соавт. [51], наблюдавших 1283 бразильца с достоверным диагнозом СКВ за период с 2001 по 2009 г.

Легочный туберкулез был обнаружен у 20 (1,6%) из них и развивался через 1–23 года после установления диагноза СКВ; предшествовавшего анамнеза легочной патологии у больных не было. Авторами проведено сравнение больных с легочным туберкулезом и 40 больных СКВ, сопоставимых по демографическим и клиническим параметрам, а также по контакту с инфицированными больными. Не было выявлено статистически достоверных различий по частоте основных клинических и лабораторных признаков СКВ, а также длительности гормональной терапии, суточной и кумулятивной дозам стероидов. Различия между группами больных СКВ с туберкулезом и без него заключались только в более высокой частоте плеврита (80%) у больных с сопутствующей легочной инфекцией.

Анализ эпидемиологической ситуации в Бразилии показал, что туберкулез у больных СКВ встречался в 20 раз чаще, чем в популяции [49]. Авторы доказали, что заболевание было связано в большей степени с новым инфицированием, а не с реактивирующей хронической инфекцией (что, например, часто встречается в Турции и Южной Корее) [54, 55].

Мнения о влиянии ГК на развитие туберкулеза противоречивы: традиционно суточные и кумулятивные дозы ГК ассоциировались с большим риском развития данной патологии, хотя в ряде исследований подобной взаимосвязи обнаружено не было [53, 54, 56]. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях не отмечалось причинно-следственной связи развития туберкулеза с иммуносупрессантами (метотрексатом, АЗА, ММФ и ЦФ [57, 58]).

В уже упоминавшемся бразильском исследовании не было обнаружено ассоциаций с тяжестью СКВ и интенсивностью предшествующей терапии, однако предиктором развития туберкулеза оказалось наличие плеврита.

В то же время авторы напоминают, что они фокусировались исключительно на легочных формах туберкулеза, тогда как ассоциация с дозой и длительностью терапии ГК в большей степени свойственна внелегочному туберкулезу [51, 53]. Исследователи предлагают рассматривать плевральное поражение при СКВ в качестве такого же значимого предрасполагающего фактора развития туберкулеза, как курение и силикоз [58, 59].

В некоторых исследованиях также указывалось, что артрит, серозит и органические мозговые синдромы могут являться факторами, способствующими развитию туберкулеза у больных СКВ. Данный факт скорее отражает более тяжелое течение основного заболевания и проведение более агрессивного иммуносупрессивного лечения [51, 59].

Негативный туберкулиновый кожный тест у больных СКВ не исключает диагноза туберкулеза, так как на фоне терапии ГК больные могут быть анергичны [60].

Методы диагностики

У большинства больных СКВ диагностика ЛП на практике основывается на клинических проявлениях и данных физикального обследования. Как правило, рутинное инструментальное обследование (в том числе и предусмотренное стандартами диагностики и мониторинга пациентов с СКВ) включает только рентгенографию органов грудной клетки, а специальные методы диагностики применяются лишь при развитии ярко выраженных клинических проявлений и признаков дыхательной недостаточности. Однако в некоторых научных исследованиях, фокусированных на ЛП, при использовании дополнительных методов обследования изменения были обнаружены даже на ранних стадиях заболевания [61].

Важный инструмент выявления степени ЛП — оценка дыхательной функции при помощи неинвазивных методов: определения сатурации кислорода (оксиметрия) и исследования ФВД (оценка показателей ФЛТ).

Оценка ФВД позволяет определить топику поражения ДП и разделить рестриктивные (наиболее часто встречающиеся при вовлечении паренхимы) и обструктивные изменения (чаще регистрирующиеся при поражении дыхательных путей).

А.М. Bertoli и соавт. [62] выявляли субклинические изменения ФЛТ у 2/3 больных, главным образом снижение ДСЛ по окиси углерода. Патологические отклонения ФЛТ часто обнаруживались у больных даже при отсутствии дыхательной симптоматики и изменений на рентгенограммах [62, 63].

Как уже упоминалось, наиболее распространенным методом диагностики является рентгенография органов грудной клетки, однако необходимо заметить, что она обладает невысокой чувствительностью.

Более полезным с точки зрения диагностики, особенно ранней, является КТВР, которая может дать представление о картине, типе и распространенности ИПЛ, наличия экстрапаренхимальных изменений (включая патологию плевры). Метод также позволяет оценить прогрессирование заболевания. В некоторых случаях картина может указывать на гистологический характер изменений и являться основанием для проведения биопсии легких.

К наиболее частым изменениям, выявляемым на КТВР у больных СКВ, относятся: «матовое стекло» и сетчатый рисунок, признаки ИПЛ (у 1/3 пациентов), патология ДП (у каждого пятого). Нередко выявляется медиастинальная лимфаденопатия. Следует отметить, что у большинства больных патологическая картина при КТВР может выявляться в отсутствие клинической симптоматики и изменения данных ФЛТ [64, 65].

Внезапное появление одышки требует исключения ТЭЛА. Вспомогательное диагностическое значение при подозрении на ТЭЛА могут иметь ангиография и определение D-димера. Трансторакальная ЭхоКГ необходима для исключения кардиального генеза одышки и может оказаться полезной для выявления ЛГ. Однако для подтверждения диагноза ЛГ необходима катетеризация правых отделов сердца.

Основная роль бронхоскопии и исследования жидкости БАЛ состоит в исключении инфекционного генеза проявлений. Нарастание числа эритроцитов при повторных исследованиях БАЛ может свидетельствовать о развитии альвеолярных геморагий. В то же время не установленная полезность анализа клеточного состава в качестве возможного предиктора прогрессирования ЛП (как это наблюдается у больных с системным склерозом). В некоторых случаях необходимо проведение биопсии легких, однако хорошо известно, что данные морфологического исследования хорошо коррелируют с изменениями на КТВР. При гистологическом исследовании может выявляться организуемая, лимфоцитарная или неспецифическая интерстициальная пневмония [66, 67].

Собственные данные

Мы проанализировали спектр и частоту легочной патологии в двух группах больных, длительно наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Одну группу составили больные, внесенные в регистр РЕНЕССАНС (231 пациент, в том числе 209 женщин), другую — пациенты с СКВ мужского пола с длительным периодом наблюдения (146 больных; табл. 2).

Как видно из табл. 2, характеристика ЛП ограничена отдельными (наиболее яркими с точки зрения симптоматики) формами. Мы не смогли представить полный спектр легочной патологии по ряду причин. Когорты больных частично анализировались ретроспективно, поэтому в некоторых случаях отсутствовала необходимая медицинская документация, подтверждающая анамнестические или клинические данные результатами инструментальных методов обследования. Кроме того, как в группе больных, наблюдавшихся более 20 лет назад, так и у тех, кто обследовался сравнительно недавно, редко использовались высокоинформативные методы диагностики (в частности, КТВР). Проведение КТВР и ФЛТ обосновывалось только наличием ярких клинических проявлений и не использовалось для рутинного обследования. Мы не смогли предоставить данные об истинной частоте инфекционного поражения дыхательных путей, так как осложнения нередко возникали в амбулаторных условиях. Однако наши данные косвенно подтверждают имеющиеся в литературе сведения о достаточно высокой частоте ЛП у больных СКВ, возможности дебюта СКВ с легочной симптоматики, нередком развитии необратимого органного повреждения, а также о более высокой частоте и тяжести ЛП, в том числе за счет развития необратимого органного поражения, у больных мужского пола.

Таблица 2 Спектр легочной патологии у больных СКВ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Признак	РЕНЕССАНС	Мужчины с СКВ
Число больных	231	146
Период наблюдения	2012–2013 гг.	1990–2006 гг.
Средний возраст на момент обследования, годы	35	30,5
Средняя длительность заболевания, годы	8,97	7,0
Основные методы исследования	Рентгенография органов грудной клетки (КТВР – не более чем у 5% больных)	Рентгенография органов грудной клетки, КТВР – редко (единичные случаи)
ПЛ в дебюте заболевания, п(%):		
плеврит	29 (12,5)	29 (19,9)
пневмонит	25 (10,8)	24 (16,45)
	4 (1,7)	5 (3,45)
ПЛ за период заболевания, п (%):		
плеврит	42 (18,2)	59 (40,4)
пневмонит	38 (16,4)	47 (32,2)
	4 (1,7)	12 (8,2)
Необратимое повреждение легочной ткани, п (%):		
легочная гипертензия	18 (7,8)	23 (15,8)
фиброз	8 (3,5)	14 (9,6)
	10 (4,3)	9 (6,2)

Нам нередко приходилось сталкиваться не только с проблемами диагностики ЛП, но и со значительными затруднениями при курации больных с подобной симптоматикой. В качестве иллюстрации приводим описание картины больной СКВ с развитием тяжелого ИПЛ.

Больная Ф., 1970 г. р., наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2001 г. с диагнозом СКВ.

Анамнез заболевания: летом 1995 г. после родов – отеки, протеинурия, артралгии. 1996 г. – усиленное выпадение волос. Проводилась дифференциальная диагностика между ревматоидным артритом (РА) и СКВ, получала ГК короткими курсами, плаквенил. В 2001 г. появились артрит мелких суставов кистей, дигитальные артерииты, субфебрилитет. Консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при обследовании выявлена Кумбс-позитивная анемия (Hb 68 г/л), увеличение СОЭ до 45 мм/ч, следовая протеинурия, повышение уровня антител к ДНК до 31 ед., лимфопения, по данным эзофагогастродуоденоскопии – язва желудка. Впервые поставлен диагноз СКВ, назначен преднизолон в дозе 10 мг/сут, плаквенил 400 мг, противоязвенная терапия. На фоне лечения общее состояние несколько улучшилось, однако сохранялись повышенные иммунологические показатели. В апреле 2002 г. – резкие головные боли, тошнота, рвота, госпитализирована в неврологическое отделение по месту жительства с диагнозом волчаночного менингита, доза ГК увеличена до 40 мг/сут; к лету 2002 г. она снижена до 10 мг/сут. С 2002 по 2006 г. на фоне приема невысоких доз преднизолона – рецидивирование умеренных обострений (артрит, капилляриты, иммунологические нарушения, анемия). В апреле 2006 г. появляются боли в грудной клетке, кровохарканье, при КТ легких выявлен интерстициальный пневмонит, в связи с чем применялись экстракорпоральные методы лечения, внутривенно капельно вводились метипред и ЦФ (непостоянно, в недостаточных терапевтических дозах из-за развития неблагоприятных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта). С этого же времени – частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), осложняющиеся бронхитами и пневмонией. Летом 2007 г. в связи с нарастанием активности основного заболевания доза преднизо-

лона увеличена до 20 мг, в/в капельно вводились метипред и ЦФ. В 2008 г. при стационарном лечении активности основного заболевания выявлено не было (на фоне иммуносупрессивной терапии), на передний план в клинической картине выходила сопутствующая патология – артериальная гипертензия, остеопороз (множественные спонтанные переломы ребер). В связи с сохраняющимися признаками ЛП назначен ММФ, однако больная принимала его в течение короткого времени (развитие желудочно-кишечной токсичности). За период с 2008 по 2015 г. выраженных обострений СКВ не регистрировалось, беспокоили боли в суставах, сухой кашель, обнаруживалось умеренное повышение уровней некоторых АНА. Дозы иммуносупрессивных и симптоматических препаратов корректировались в зависимости от ситуации, при этом доза ГК не превышала 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Отмечалась непереносимость лекарственных препаратов, в первую очередь цитотоксических (АЗА, ЦФ, ММФ). Из сопутствующих состояний следует отметить развитие асептических некрозов головок бедренных костей (эндопротезирование тазобедренных суставов в 2012 и 2014 гг.), катаракты обоих глаз. Также в октябре 2012 г. у больной развивается правосторонний средний спонтанный пневмоторакс, в связи с чем проводится пункция и дренирование плевральной полости в пульмонологическом отделении. В 2012 г. при исследовании ФВД: ФЖЕЛ – 52,5%, объем форсированного выдоха (ОФВ1) – 26%. Нарушение вентиляции обструктивного характера тяжелой степени. Выраженное снижение скоростных показателей выдоха. Снижение ДСЛ тяжелой степени (ДСЛ – 45% от должных величин). Мультиспиральная КТ органов грудной клетки: фиброзно-интерстициальные изменения в обоих легких. Признаки хронического бронхита с бронхо- и бронхиолотелектазами, эмфиземы легких с воздушными кистами и буллами, кальциноза аорты, увеличения количества внутригрудных лимфатических узлов.

В 2012 г. предпринята попытка назначения РТМ, во время первой инфузии развивались бронхоспазм, отек верхних дыхательных путей, появилась сыпь, в связи с чем терапия была прекращена. С 2012 г. регистрировались минимальная воспалительная активность СКВ, нормальные

иммунологические параметры, однако отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (30–40 мг/л), часто рецидивировали ОРВИ с развитием осложнений — бронхитов, пневмоний. В 2015 г. — очередное обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; признаков активности СКВ не обнаружено, на передний план в клинической картине выходила симптоматика со стороны легких — сухой кашель, одышка при минимальной физической нагрузке (4-я степень по шкале MRC — Medical Research Council). Исследование ФЛТ не проводилось (отказ пациентки, невозможность выполнения проб). Результаты КТВР представлены на рисунке.

Описание КТ органов грудной клетки (14.12.15): легкие воздушны и прилежат к грудной стенке по всей поверхности. Имеются единичные плевральные спайки, неравномерно утолщены костальная плевра на отдельных участках и листки плевры по ходу междолевых щелей, скопления жидкости в плевральных полостях и полости перикарда отсутствуют. В обоих легких диффузно определяются зоны неравномерного понижения пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла», на фоне которого отмечаются участки повышенной прозрачности, расположенные преимущественно периферически и центрально-лобулярно. Верифицируются воздушные кисты и буллы, зоны вздутия ряда долек, линейные тени фиброзных тяжей, преимущественно в нижних долях легких, на отдельных участках отмечается ячеистая деформация легочного рисунка и неравномерное его сужение.

Архитектоника корней не изменена. Главные бронхи выглядят обычно. Стенки периферических бронхов неравномерно утолщены, отдельные прослеживаются до субплевральных отделов, диаметр их незначительно расширен. Средостение расположено по средней линии, нормальной ширины, отмечается количественное увеличение внутригрудных лимфатических узлов. В передних, центральных и задних отделах патологические включения не определяются. Сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров, утолщены и незначительно сепарированы листки перикарда. Частично обызвествлены стенки аорты и левой подключичной артерии. Заключение: фиброзно-интерстициальные изменения в обоих легких в рамках легочных проявлений при хронических коллагеновых заболеваниях, в том числе СКВ. Признаки хронического бронхита с бронхо- и бронхиолоэктазами, эмфизема легких с воздушными кистами и буллами, кальциноза аорты, нельзя исключить небольшое количество жидкости в полости перикарда.

На снимках представлена динамика КТ-картины больной. Как уже упоминалось при описании клинического случая, у пациентки за трехлетний

период наблюдаются нарастание одышки, развитие выраженной дыхательной недостаточности при незначительной отрицательной динамике обнаруживаемых при проведении КТ изменений.

Данный клинический пример является достаточно иллюстративным — ИПЛ развивается у больной достоверной СКВ спустя свыше 5 лет от начала заболевания, симптоматика ЛП в течение последних 10 лет преобладает в клинической картине, ассоциируется с развитием необратимого органического повреждения и функциональной недостаточностью (дыхательная недостаточность 3-й степени). Обращает на себя внимание незначительная динамика изменений при КТ легких за период с 2012 по 2015 г., при нарастании клинической симптоматики и развитии выраженной дыхательной недостаточности. Особенностью данного случая также является невозможность применения адекватных схем лечения больной ввиду развития разнообразных неблагоприятных реакций.

Таким образом, анализ данных литературы и собственных наблюдений позволяет сделать следующее заключение о проблемах, связанных с ЛП у больных СКВ.



Результаты КТВР больной Ф. в динамике: а, в, д — 2012 г., б, г, е — 2015 г. Объяснение в тексте

- Наиболее частыми формами ЛП являются плеврит (ассоциированный с активностью СКВ) и инфекционные заболевания.
- Тяжелое «аутоиммунное» ЛП встречается достаточно редко, но ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом.
- ЛП может протекать латентно.
- Легочная симптоматика может неуклонно прогрессировать, с развитием необратимого органного повреждения и выраженной дыхательной недостаточности.
- Для раннего выявления ЛП необходимы дополнительные инструментальные методы обследования.
- Тактика лечения ЛП при СКВ разработана не для всех случаев. Наиболее часто при ассоциации ЛП с активностью основного заболевания применяются ГК, цитотоксические препараты.
- Постоянно должна сохраняться настороженность ввиду возможности развития инфекционных осложнений.
- Следует помнить о высокой частоте легочного туберкулеза у иммунокомпрометированных больных СКВ.
- В настоящее время рекомендуется вакцинация от пневмококковой инфекции у больных СКВ для профилактики развития инфекционных осложнений.

Нерешенные вопросы. Преобладающая часть легочной симптоматики при СКВ неспецифична и требует значительных усилий при проведении дифференциальной диагностики. Очень небольшое число исследований посвящено вопросам инструментальной диагностики. При этом рутинные методы клинического обследования и рентгенография легких не всегда позволяют получить достоверную информацию относительно формирования ранних изменений бронхолегочной системы.

Одним из важных вопросов является рассмотрение необходимости проведения скрининга больных на предмет выявления легочной патологии, как это практикуется у больных системной склеродермией [68]. Подобный диагностический алгоритм при системной склеродермии представляется оправданным, учитывая высокую частоту ЛП и несомненное улучшение прогноза в случае ранней диагностики и применения адекватных методов лечения [69]. Данных в отношении целесообразности включения дополнительных методов исследования (КТВР, оценка ФВД) у больных СКВ нет.

Представляем наиболее интересные, с нашей точки зрения, позиции совершенствования диагностики и лечения ЛП у больных СКВ:

- Необходимо определить показания к проведению и клиническое значение ФЛТ у больных СКВ в отсутствие клинической симптоматики, поскольку данные изменения могут не прогрессировать.
- Следует ли акцентировать внимание на поиске наиболее информативных лабораторных предикторов ЛП у больных СКВ? Так, например, недавно появились данные о возможности определения уровня мочевой кислоты в качестве прогностического маркера развития ЛГ при СКВ. По данным мексиканских исследователей, у больных с повышенным уровнем мочевой кис-

лоты относительный риск развития ЛГ составил 8,5, и было выдвинуто предположение о возможности рассматривать хроническую гиперурикемию в качестве прогностического фактора развития ЛГ в будущем у больных с исходно нормальными значениями систолического давления в легочной артерии [70].

- Возможно, следует изучить профиль биомаркеров у больных СКВ в зависимости от наличия или отсутствия легочной симптоматики (интерферона γ , трансформирующего фактора роста $\beta 2$, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, тромбоцитарного фактора роста и пр.) и наличие генетической предрасположенности, подобно исследованиям по ИПЛ у больных РА [71].
- Следует адаптировать для больных СКВ новые диагностические рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению ЛГ, а также российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ в отношении необходимости и частоты эхокардиографического обследования, в том числе проведения катетеризации правых отделов сердца [29, 72].
- Также интересным для будущего представляются вопросы верификации диагноза. Нередко у больных с изолированным ИПЛ обнаруживаются высокие уровни АНА в отсутствие типичных признаков системных заболеваний, в том числе СКВ. Поднимается вопрос, можно ли рассматривать больных с ИПЛ при обнаружении высокоспецифичных аутоантител (например, высоких уровней антител к ДНК или Sm-антигену) как «предстадию» СКВ [73, 74]?
- Не решены вопросы выбора оптимальных методов лечения больных СКВ с некоторыми формами легочной патологии ввиду отсутствия достаточного числа РКИ. Недостаточно информации о возможности развития ЛП на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов у больных СКВ.
- Возникает много вопросов относительно целесообразности и эффективности вакцинации пневмококковой вакциной.
- Открытым остается вопрос о целесообразности превентивной противотуберкулезной терапии у больных СКВ, получающих высокие дозы ГК.

Таким образом, как будто бы хорошо известное проявление СКВ — ЛП, к которому большинство врачей традиционно относят только плеврит и развитие сопутствующих осложнений (пневмонии, туберкулез), несет в себе ряд нерешенных вопросов, которые требуют пристального внимания и дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи и одобрили окончательную версию. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15:308-18. doi: 10.1191/0961203306lu2305xx
- Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*. 2006;45S:iii3-4. doi: 10.1093/rheumatology/ke1282
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR Media; 2010].
- 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
- Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A review. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1:224-32. doi: 10.1007/s13665-012-0028-7
- Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnoea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:777-84. doi: 10.1177/0961203309104860
- Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:469-80. doi: 10.1016/j.berh.2009.01.002
- Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med*. 1981;71:791-8. doi: 10.1016/0002-9343(81)90366-1
- Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus*. 2009;18:1053-60. doi: 10.1177/0961203309106601
- Ghafoor Gari AG, Telmesani A, Alwithenani R. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Available from: www.intechopen.com
- Swigris JJ, Fischer A, Gilles J, et al. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2008;133:271-80. doi: 10.1378/chest.07-0079
- Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010;31:479-88. doi: 10.1016/j.ccm.2010.05.001
- Carette S, Macher AM, Nussbaum A, Plotz PH. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the National Institutes of Health. *Semin Arthritis Rheum*. 1984;14:52-9. doi: 10.1016/0049-0172(84)90009-X
- Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest*. 2000;118:1083-90.
- Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:192-202. doi: 10.1097/00005792-199705000-00005
- Pottier V, Pierrot M, Subra JF, et al. Successful rituximab therapy in a lupus patient with diffuse alveolar haemorrhage. *Lupus*. 2011;20:656-9. doi: 10.1177/0961203310386276
- Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*. 2004;44:585-96. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01896.x
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
- Schattner A, Aviel-Ronen S, Mark EJ. Accelerated usual interstitial pneumonitis, anti-DNA antibodies and hypocomplementemia. *J Intern Med*. 2003;254:193-6. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01144.x
- Filipek MS, Thompson ME, Wang P, et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus: radiographic and high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging*. 2004;19:200-3. doi: 10.1097/01.rti.0000099464.94973.51
- Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:656-61. doi: 10.1093/rheumatology/keh575
- Chen LJ, Chang HC, Lu LY, et al. Prolonged survival after single lung transplantation for pulmonary hypertension secondary to systemic lupus erythematosus. *J Chin Med Assoc*. 2004;67:248-51.
- Kamel SR, Omar GM, Darwish AF, et al. Asymptomatic pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Arthr Musculoskel Dis*. 2011;4:77-86. doi: 10.4137/CMAMD.S7667
- Cummings P. Primary pulmonary hypertension and SLE. *N Engl J Med*. 1973;288:1078-9. doi: 10.1056/NEJM197305172882018
- Lian F, Chen D, Wang Y, et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2011;32(6):1727-31. doi: 10.1007/s00296-011-1880-4
- Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, et al. Pulmonary hypertension in a lupus clinic. Experience with twenty-four patients. *J Rheumatol*. 1990;17(10):1292-8.
- Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, et al. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2000;117:14-8. doi: 10.1378/chest.117.1.14
- Fois E, Guern VL, Dupuy A, et al. Noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure in systemic lupus erythematosus: retrospective analysis of 93 patients. *Clin Exper Rheumatol*. 2010;28:836-41.
- Чазова ЕИ, Авдеев СН, Царева НА и др. от имени рабочей группы по разработке и подготовке текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ. Клинические рекомендации по лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014;(9):1-20 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al., on behalf of a Working Group on the Elaboration and Preparation of the Text of Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2014;(9):1-20 (In Russ.)].
- Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus – do we need to know about it? *Lupus*. 2008;17:274-7. doi: 10.1177/0961203307087188
- Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, et al. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1991;114:941-7. doi: 10.7326/0003-4819-114-11-941
- Martinez-Taboada VM. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus: a new syndrome or an index of disease activity? *Lupus*. 1995;4:259-62. doi: 10.1177/096120339500400405
- Naval E, Domingo Ch, Gratacos J, et al. Shrinking lung syndrome: a pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus diurnal findings and nocturnal events. *J Appl Res*. 2004;4(2):329-35.
- Toya SP, Tzelepis GE. Association of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus with pleurisy: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:30-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.04.003
- Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology*. 1995;196:835-40. doi: 10.1148/radiology.196.3.7644652
- Mateda R, Isowa N, Miura H, Tokuyasu H. Systemic lupus erythematosus with multiple lung cysts. *Interactive CardioVasc Thorac Surg*. 2009;8:701-2. doi: 10.1510/icvts.2008.200055

37. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med*. 1989;10:677-722.
38. Wilhelm M, van Why SK. Pneumothoraces complicating systemic lupus erythematosus with nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:261-3. doi: 10.1007/s00467-001-0803-0
39. Calderaro DC, Ferreira GA. Presentation and prognosis of shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: report of four cases. *Rheumatol Int*. 2012;32(5):1391-6. doi: 10.1007/s00296-011-1863-5
40. Wells AU, du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med*. 1993;14:655-66.
41. Doria A, Canoy M, Tonon M, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2008;8:24-8. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.019
42. Tikly M, Navarra SV. Lupus in the developing world – is it any different? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:643-55. doi: 10.1016/j.berh.2008.05.003
43. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalizations and mortality. *Lupus*. 2009;18(8):682-9. doi: 10.1177/0961203308101019
44. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(4):358-65. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283476cd8
45. 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
46. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;24(2):423-56.
47. Li J, Huang XM, Fang WG, Zeng XJ. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:114-7. doi: 10.1097/01.rhu.0000221794.24431.36
48. Lim SW, Gillis D, Smith W, et al. Rituximab use in systemic lupus erythematosus pneumonitis and a review of current reports. *Intern Med J*. 2006;36:260-2. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01055.x
49. WHO Report 2009 Global Tuberculosis Control. Country Profile – Brazil, pp. 89-92. Available from: http://apps.who.int/globalatlas/predefineReports/TB/PDF_Files/bra.pdf (accessed February 2010).
50. Hernandez-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon RS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:289-96.
51. Pasoto SG, Borba EF, Bonfá E, Shinjo SK. Lupus pleuritis: a relevant risk factor for pulmonary tuberculosis. *Lupus*. 2010;19:1385-90. doi: 10.1177/0961203310375269
52. Yun JE, Lee SW, Kim TH, et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:127-32.
53. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:296-300. doi: 10.1080/030097402760375205
54. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*. 2004;13:274-8. doi: 10.1191/0961203303lu529xx
55. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:9-13.
56. Erdozain J-G, Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, et al. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2006;15:232-5. doi: 10.1191/0961203306lu2289xx
57. Hou CL, Tsai YC, Chen LC, Huang JL. Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infection compared. *Clin Rheumatol*. 2008;27:557-63. doi: 10.1007/s10067-007-0741-8
58. Jee SH, Golub JE, Jo J, et al. Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in South Korean men and women. *Am J Epidemiol*. 2009;170:1478-85. doi: 10.1093/aje/kwp308
59. Chang KC, Leung CC, Tam CM. Tuberculosis risk factors in a sili-cotic cohort in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:177-84.
60. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis*. 2002;34:365-70. doi: 10.1086/338149
61. Fischer A, du Bois RM. Lung. Chapter 45. In: Lahita RG, editor. Systemic Lupus erythematosus. 5th ed. London: Elsevier; 2011. P. 850-64.
62. Bertoli AM, Vila LM, Apte M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic U.S. cohort LUMINA XLVIII: Factors pre-dictive of pulmonary damage. *Lupus*. 2007;16:410-7. doi: 10.1177/0961203307079042
63. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:441-50. doi: 10.1055/s-2007-985665
64. Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, et al. Pulmonary function of non-smoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1988;94:312-5. doi: 10.1378/chest.94.2.312
65. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *Am J Roentgenol*. 1996;166:301-7. doi: 10.2214/ajr.166.2.8553934
66. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J*. 2006;28:893-6. doi: 10.1183/09031936.00101506
67. Fischer A, Brown KK, Frankel SK. Treatment of connective tissue disease related interstitial lung disease. *Clin Pulm Med*. 2016;16:74-80. doi: 10.1097/CPM.0b013e32819b5400
68. Алекперов РТ, Черемухина ЕО, Ананьева ЛП и др. Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):458-63 [Aleperov RT, Cheremukhina EO, Ananyeva LP, et al. Unilateral lung injury in scleroderma systematica: a case report. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):458-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-458-463
69. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:146-50. doi: 10.1136/ard.62.2.146
70. Castillo-Martinez D. Levels of uric acid may predict future development of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a seven-year follow-up study. *Lupus*. 2015 Aug 24. pii: 0961203315600539.
71. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Интерстициальное поражение легких как внесуставное проявление ревматоидного артрита (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):290-5 [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Interstitial lung disease as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):290-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1504
72. Galie N. 2015 ECS/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2015 Aug29; pii:ehv317.
73. Fisher A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*. 2010;138(2):251-6. doi: 10.1378/chest.10-0194
74. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011;140(5):1292-9. doi: 10.1378/chest.10-2662

Функции сигнального пути mTOR в здоровых хондроцитах суставного хряща и при остеоартрозе

Четина Е.В., Кашеварова Н.Г., Шарапова Е.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: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Contact: Elena Chetina etchetina@mail.ru

Поступила 24.09.14

Остеоартроз (ОА) — это хроническое заболевание, которое связано с болью, скованностью, ограничением подвижности и воспалением сустава, а также с деструкцией суставного хряща. Недавние исследования показали значение дифференцировки (гипертрофии) хондроцитов как одного из механизмов деградации хряща при ОА. Это указывает на глубокие изменения метаболизма хондроцитов в ходе резорбции хряща, которые обуславливаются нарушением регуляции функционирования клеток. Одним из основных клеточных метаболических регуляторов является белок mTOR (mechanistic target of rapamycin), который контролирует клеточные процессы роста, пролиферации, биосинтеза белка, а также интегрирует внеклеточные сигналы от факторов роста и гормонов с доступностью аминокислот и внутриклеточным энергетическим статусом. Значение активности mTOR для разрушения суставного хряща при ОА подтверждается значительными изменениями в работе регуляторной сети mTOR, включающей многочисленные внутриклеточные (факторы роста, аденозинтрифосфат, доступность кислорода и аутофагию) и внеклеточные (глюкозу, аминокислоты, липиды и гексозамин) сигналы. Более того, измененная экспрессия гена *mTOR* в крови больных ОА связана либо с усилением боли, либо с синовитом, что указывает на глубокую метаболическую гетерогенность больных ОА и необходимость дифференцированного подхода к терапии. Перечисленные проблемы и обсуждаются в данном обзоре.

Ключевые слова: mTOR, остеоартроз; суставной хрящ; периферическая кровь; регуляция путей метаболизма. **Для ссылки:** Четина ЕВ, Кашеварова НГ, Шарапова ЕП. Функции сигнального пути mTOR в здоровых хондроцитах суставного хряща и при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):590–597.

FUNCTIONS OF THE mTOR SIGNALING PATHWAY IN NORMAL ARTICULAR CARTILAGE CHONDROCYTES AND IN OSTEOARTHRITIS Chetina E.V., Kashevarova N.G., Sharapova E.P.

Osteoarthritis (OA) is a chronic disease associated with pain, stiffness, limited mobility and joint inflammation, as well as articular cartilage destruction. Recent studies have shown the importance of chondrocyte differentiation (hypertrophy) as one of the mechanisms of cartilage degradation in OA. This suggests that chondrocyte metabolism undergoes the profound changes during cartilage resorption, which are due to dysregulation of cell function. One of the major cellular metabolic regulators is the protein mTOR (mechanistic target of rapamycin) that controls cell growth, proliferation, protein biosynthesis and integrates extracellular signals from growth factors and hormones with amino acid availability and intracellular energy status. The importance of mTOR activity for articular cartilage destruction in OA is confirmed by significant changes in the work of mTOR regulatory network that involves multiple intracellular (growth factors, adenosine triphosphate, oxygen availability, and autophagy) and extracellular (glucose, amino acids, lipids, and hexosamine) signals. Moreover, the altered expression of the *mTOR* gene in the blood of patients with OA is associated with either increased pain or synovitis, which indicates that there is a strong metabolic heterogeneity in patients with OA and a need for a differentiated therapeutic approach. The above problems are discussed in this review.

Key words: mTOR; osteoarthritis; articular cartilage; peripheral blood; regulation of metabolic pathways.

For reference: Chetina EV, Kashevarova NG, Sharapova EP. Functions of the mTOR signaling pathway in normal articular cartilage chondrocytes and in osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):590–597 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-590-597>

Остеоартроз (ОА) является системным заболеванием, при котором может повреждаться один или многие суставы и происходят дегенеративные изменения суставного хряща, ремоделирование субхондральной кости и частично воспаление синовиальной [1]. Это сопровождается болью и ограничением подвижности вследствие разрушения суставного хряща. Недавно было доказано, что клиническому проявлению заболевания предшествует фенотипическая модификация (гипертрофия) суставных хондроцитов, подобная той, что наблюдается в фетальных хондроцитах во время их созревания в ростковой пластинке [1, 2]. Это ассоциировалось с повышением экспрессии генов, участвующих

в разрушении суставного хряща, изменением экспрессии регуляторных ростовых и транскрипционных факторов и маркеров апоптоза [3–5]. Однако при ингибировании разрушения хряща путем блокирования локального протеолиза агреккана и коллагена с использованием генетических манипуляций в опытах на животных наблюдались уменьшение боли и тяжести заболевания, тогда как изменений в образовании остеофигов не происходило [6, 7]. Более того, клинические исследования ингибиторов протеиназ или провоспалительных цитокинов также не были успешны [8–11]. Поэтому идентификация предшествующих факторов, регулирующих экспрессию катаболических молекул

и/или гипертрофию хондроцитов в суставном хряще, важна для более глубокого понимания регуляторных механизмов, которые контролируют функции суставных хондроцитов [12].

Предыдущие исследования показали, что большинство идентифицированных генов, активных при ОА, кодируют сигнальные белки [13, 14]. Известны многочисленные сигнальные пути, регулирующие активность хондроцитов [14–17]. Эти сигнальные пути очень гибкие, и поэтому их, вероятно, можно модифицировать [15]. Поскольку разрушение суставного хряща при ОА связано с гипертрофией хондроцитов, сигнальные молекулы, которые регулируют активность хондроцитов как в ростковой пластинке, так и во взрослом суставном хряще, при ОА могут представлять особый интерес [18]. Например, активация фосфорилирования путем ERK (extracellular signal-regulated kinase) 1/2 и подавление p38, которое приводит к гипертрофной дифференцировке суставных хондроцитов, как было описано ранее [19, 20]. В то же время модифицировать специфические сигнальные пути при ОА достаточно сложно вследствие их разнообразия и переплетения функций [21]. Например, прямое воздействие на путь бета-катенина опасно, поскольку он необходим для стабильности фенотипа суставных хондроцитов и может вызывать опухолевый рост [22].

В связи с этим может оказаться перспективным воздействие на сигнальные пути нутриентов, которые могут вызывать избыточную массу тела и обуславливают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых видов рака, сахарного диабета и других болезней [23]. Традиционно нутриенты, такие как аминокислоты, углеводы и липиды, до недавнего времени считались исключительно субстратами для генерации высокоэнергетических молекул и биосинтетических предшественников макромолекул. Между тем в настоящее время уже очевидно, что нутриенты могут функционировать как сигнальные молекулы в пищевых сигнальных путях, которые регулируют различные аспекты энергетического метаболизма, а также контролировать рост клеток, их пролиферацию и жизнеспособность [24].

Сигнальный путь mTOR (mechanistic target of rapamycin)

У человека экспрессия генов регулируется нутриентами, которые взаимодействуют с сигнальными путями, включая mTOR, интегрирующий сигналы от аминокислот, ростовых факторов и энергетического статуса клетки [24–27]. mTOR является каталитической субъединицей, состоящей из двух различных комплексов: mTORC1 и mTORC2. Комплексы различаются по связыванию mTOR со вспомогательными белками. Раптор является рапамицин-чувствительным регуляторным белком, связанным с mTORC1. mTORC1 регулируется посредством TSC (tuberous sclerosis) 1/2 белковым комплексом — супрессором опухолей. TSC1 не обладает каталитической активностью, а TSC2 функционирует как белок, активирующий гуанозинтрифосфатазу, которая ингибирует Rheb (Ras homolog enriched in brain). Инактивация комплекса приводит к активации mTOR [28]. Недавно было показано, что mTORC1 может быть также активирован посредством RAS-подобной гуанозинтрифосфат RALB [29]. mTORC1 принимает сигналы от факторов роста

и нутриентов и поэтому регулирует пролиферацию, метаболизм и жизнеспособность клеток. Раптор связывается с mTORC2 и не чувствителен к рапамицину [30]. Активность mTORC2 связана с миграцией клеток, метаболизмом гликогена и, возможно, регулирует глюконеогенез [31].

Регуляция функций хондроцитов в фетальном и суставном хряще посредством mTOR

Сигнальный путь mTOR (СПМТ) отвечает за регуляцию созревания, пролиферации хондроцитов, продукцию хрящевого матрикса и рост клеток во время развития скелета [32–36]. Так, у молодых крыс рапамицин (РАП) значительно уменьшал рост костей вследствие увеличения гипертрофной зоны ростковой пластинки [за счет подавления экспрессии PTH/PTHrP (parathyroid hormone/parathyroid hormone related peptide) и увеличения экспрессии Indian hedgehog (Ihh)] и вследствие уменьшения пролиферации хондроцитов, связанной с подавлением mTOR. Это сопровождалось сокращением числа TRAP (TNF receptor associated factor)-позитивных многоядерных хондро/остеокластов, экспрессией лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) и сосудистого эндотелиального фактора роста [34]. РАП также уменьшал инсулин-зависимый рост фетальных метатарзальных эксплантатов крыс вследствие селективного воздействия на гипертрофную зону ростковой пластинки, но не на пролиферацию клеток [37]. В настоящее время некоторые исследования также указывают на необходимость СПМТ для метаболизма суставных хондроцитов, поддержания внеклеточного матрикса (ВКМ) и развития ОА, поскольку экспрессия mTOR обнаружена в здоровом суставном хряще человека и при ОА [38, 39].

Необходимость СПМТ для метаболизма хондроцитов также подтверждается исследованиями роли регуляторов mTOR в функционировании суставного хряща, поскольку, будучи главным регулятором различных клеточных процессов, mTOR сам является мишенью для регуляции.

Аутофагия

Аутофагия необходима для увеличения жизнеспособности клеток. Процессы аутофагии происходят в лизосомах и регулируются кислородом, нутриентами и доступностью энергии. В состоянии аутофагии клетка поедает себя для генерации энергии и/или для удаления дефектных органелл, однако при большой длительности аутофагия может активировать апоптоз [37, 40].

В хондроцитах аутофагия регулируется активностью аденозинмонофосфат-протеинкиназы (АМПК) и mTOR в зависимости от присутствия фактора, индуцированного гипоксией (HIF) [32, 41–43]. В условиях прекращения роста усиление аутофагии связано с ингибированием mTOR [44, 45]. Ранее считалось, что аутофагия влияет на дифференцировку фетальных хондроцитов [46], поскольку она активировалась в терминально дифференцированных хондроцитах и позволяла этим клеткам выживать в сложном окружении [47].

Аутофагию также наблюдали в поверхностной и средней зонах суставного хряща при раннем ОА у животных [48], а также в хондроцитах здоровых лиц и больных ОА [32, 49]. Более интенсивные процессы аутофагии

отмечали в слабopоврежденном суставном хряще по сравнению со здоровыми или сильно поврежденными образцами, а также в культивируемых хондроцитах больных ОА по сравнению с нормальными [43]. Между тем в некоторых исследованиях отмечалось снижение активности процесса аутофагии в слабо- или сильноповрежденном хряще больных ОА по сравнению с нормальным хрящем [39, 49].

Аутофагия может иметь протективное значение для клеток в условиях стресса, поскольку она усиливалась в здоровых хондроцитах при пищевом (1% фетальной бычьей сыворотки) или катаболическом (в присутствии интерлейкина 1 β – ИЛ1 β – или нитропруссид натрия – генератора NO) стрессах [43]. Аутофагия, вероятно, также способна облегчать течение ОА, поскольку ее активация РАП уменьшала тяжесть заболевания. В коленных суставах мыши РАП ингибировал mTOR, регистрируемый по уменьшению концентрации белка S6, и активировал маркер аутофагии белок light chain 3 (LC3). Это сопровождалось уменьшением деструкции хряща, снижением экспрессии A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs (ADAMTS-5), матриксной металлопротеиназы 13 (ММП13), ИЛ1 β и подавлением синтеза синовиита [50], а также увеличением синтеза коллагена 2-го типа (КОЛ II) и агрекана [43].

Функции позитивных регуляторов mTOR в хондроцитах

Нутриенты, такие как аминокислоты и глюкоза, непосредственно воздействующие на mTOR, способны влиять на дифференцировку хондроцитов и рост трубчатых костей [33, 51].

Аминокислоты. Незаменимые аминокислоты считаются лимитирующим фактором клеточного метаболизма, поскольку они необходимы для биосинтеза белка, а также являются сигнальными молекулами в некоторых регуляторных путях. Лейцин является наиболее мощным регулятором СПМТ [52]. Так, хондротекторное и противовоспалительное действие смеси трав, обогащенных лейцином, эффективно ингибирует ММП9 и ММП13, высвобождение гликозаминогликанов (ГАГ), индуцибельную NO-синтазу (iNOS) и продукцию NO, а также увеличивает экспрессию КОЛ II в хондроцитах человека и эксплантатах хряща при их стимулировании ИЛ1 β [53]. Напротив, недостаток лейцина приводил к ингибированию роста фетальных метатарзальных эксплантатов крыс, что сопровождалось уменьшением пролиферации и гипертрофии клеток и частичным ингибированием активности mTOR. В хондрогенных клетках ATDC5 недостаток лейцина ингибировал увеличение числа клеток, аккумуляцию протеогликана, а также экспрессию коллагена X типа (КОЛ X) и Ihh [33].

Глюкоза. Регуляция mTOR глюкозой осуществляется с использованием нескольких механизмов: ингибирование mTOR происходит при лимитировании глюкозы вследствие снижения соотношения аденозинтрифосфат/аденозинмонофосфат (АТФ/АМФ) с последующей активацией АМПК [54] или глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа (GAPDH)-зависимого ингибирования Rheb [55]. mTOR регулируется глюкозой и может быть важным участником метаболизма хондроцитов, поскольку некоторые исследования продемонстрировали важную роль гликолиза в биологии суставных хондроцитов.

В связи с тем что суставной хрящ не имеет кровеносных сосудов и нечувствителен к инсулину, он использует глюкозу как главный источник энергии, предшественника для биосинтеза ГАГ и регулятора экспрессии генов [56]. В гипоксической среде суставного хряща анаэробный гликолиз считается основным способом продукции АТФ для поддержания биосинтеза ВКМ и сохранения жизнеспособности хондроцитов, тогда как митохондриальное окислительное фосфорилирование служит физиологическим резервом для продукции АТФ [57] и источником свободных радикалов (ROS), генерируемых в митохондриальной цепи переноса электронов для поддержания клеточного окислительно-восстановительного равновесия в пользу гликолиза [58]. Необходимость гликолиза для биосинтеза протеогликанов суставного хряща подтверждается тем, что он более эффективно подавляется ингибиторами гликолиза, чем разобщителями окислительного фосфорилирования. Более того, окисление GAPDH перекисью водорода приводило к ингибированию биосинтеза коркового белка протеогликана в экспериментах *in vitro* и на модели острого артрита в опытах на животных [59].

Гликолиз регулируется экспрессией транспортеров глюкозы (GLUTs) посредством провоспалительных цитокинов. Как анаболические (трансформирующий ростовой фактор β 1 – ТРФ β 1), так и катаболические (ИЛ1 β) факторы способны в равной степени усиливать транспорт глюкозы в культурах здоровых хондроцитов человека. Между тем транспорт глюкозы, стимулируемый ТРФ β 1, не был связан с повышением экспрессии GLUTs (1, 3, 6, 8, 10) и включал активацию сигнальных путей протеин-киназы C (PKC) и ERK, тогда как в случае ИЛ1 β он сопровождался повышением экспрессии GLUT1 и 6 и зависел от PKC и p38 MAP-киназы, а также продуцировал высокие уровни лактата, указывая на активацию гликолиза [56].

Ингибирование гликолиза фторидом натрия приводило к снижению синтеза АТФ, ингибированию пролиферации и дифференцировки хондроцитов человека и их гибели. Более того, обработка хондроцитов фторидом натрия в комбинации с лактатом увеличивала экспрессию генов, ассоциированных с гипертрофией хондроцитов: щелочной фосфатазы, СЭРФ, КОЛ X, ММП13 и ММП9 [60]. Изменение функций гликолиза также наблюдали при ОА. Например, развитие спонтанного ОА у морских свинок связано со снижением уровня внутриклеточного АТФ на 50%, несмотря на отсутствие нарушений в структуре митохондрий и с адаптивным увеличением гликолиза, на которое указывало увеличение соотношения концентраций лактат/пируват [57].

Между тем протеомные исследования хондроцитов больных ОА показали, что концентрации белков гликолиза (энолазы, GAPDH, фруктозо-дифосфат альдозазы) снижены [61]. Более того, ингибитор GAPDH – ацетат натрия – вызывал апоптоз хондроцитов, регистрируемый по увеличению уровней цитохром-С-оксидазы и каспазы 3, а также продукции ROS [62]. Кроме того, значительное снижение уровня мРНК GLUT1 наблюдали в клинических образцах хряща больных ОА, что, как предполагается, вызывает неспособность его регенерации у больных ОА [63].

Факторы роста. Положительными регуляторами mTOR во многих тканях являются факторы роста, прежде

всего инсулиновый фактор роста 1 (ИФР1). В суставном хряще поддержание ВКМ, зависящее от ростовых факторов, также опосредуется mTOR. Поэтому уменьшение ИФР-стимулируемого синтеза протеогликанов в культурах нормальных хондроцитов человека наблюдали при ингибировании mTOR [64]. Кроме того, СПМТ связан с повышением экспрессии гена тканевого ингибитора металлопротеиназ 3 в присутствии ТРФβ в суставных хондроцитах человека и может обеспечивать укрепление матрикса суставного хряща, увеличивать жизнеспособность хондроцитов и поддерживать целостность тканей сустава [65].

Функции негативных регуляторов mTOR в хондроцитах

АМПК является гетеротримерной серин-треонинкиназой, которая активируется при лимитировании внутриклеточной энергии. Она стимулирует катаболизм АТФ и ингибирует активность его биосинтеза [66]. У млекопитающих АМПК активирует комплекс TSC2–TSC1 и, таким образом, ингибирует mTOR [67]. АМПК регулирует гомеостаз энергии и метаболизм клеток, а также обладает противовоспалительными свойствами во многих тканях.

Активность АМПК также поддерживает гомеостаз суставного хряща, поскольку сохраняется в нормальных суставных хондроцитах и хряще, но снижается в хондроцитах и хряще больных ОА, а также в нормальных хондроцитах, обработанных ИЛ1β или фактором некроза опухоли α (ФНОα). Снижение АМПК приводило к усилению катаболического ответа на ИЛ1β или ФНОα в хондроцитах человека и мышей и было связано с увеличением высвобождения ММП3 и ММП13. Более того, активаторы АМПК подавляли прокатаболическое действие ИЛ1β и ФНОα в хондроцитах и способность ФНОα и ИЛ8 индуцировать экспрессию КОЛ X [68–70].

Гипоксия. В регуляции mTOR посредством гипоксии участвуют белки REDD (regulated in development and DNA damage response) 1/2, передающие сигналы на комплекс TSC1/2 [71].

Низкая концентрация кислорода является оптимальной и протективной для суставного хряща, поскольку при гипоксии наблюдалось ингибирование каспазы 8 и продукции ROS, которые были предварительно индуцированы в суставных хондроцитах обработкой ингибитором протеосом и стимулятором апоптоза ФНО-зависимым ингибирующим апоптоз лигандом (TNF-related apoptosis-inducing ligand; TRAIL) в условиях нормальной (20%) концентрации кислорода [72]. В присутствии оптимальной (5%) концентрации кислорода для суставных хондроцитов свиньи наблюдались продукция максимального количества АТФ и наиболее эффективная защита от стимулирующего воздействия ИЛ1 и NO, тогда как в присутствии 20% или 1% концентрации кислорода уровни АТФ снижались, а экспрессия АМПК повышалась [73, 74]. Более того, при гипоксии, индуцированной хлоридом кобальта (миметик гипоксии), увеличивались поглощение глюкозы и продукция лактата и повышалась экспрессия мРНК GLUT1 в культуре суставных хондроцитов [63, 75].

HIF — транскрипционные факторы, которые осуществляют контроль концентрации кислорода [76]. Активность HIF необходима для функционирования как фетального, так и взрослого хряща. Например, в ростковой пла-

стинке HIF1α экспрессируется в центральной ее части [77], а его инактивация в фетальных хондроцитах значительно ингибирует анаэробную продукцию энергии и синтез ВКМ [78]. Во взрослом суставном хряще HIF1α найден как в хондроцитах здоровых лиц, так и у больных ОА, причем в хряще больных ОА экспрессия HIF1α увеличивается в зависимости от тяжести заболевания [78]. Кроме того, HIF1α, как предполагается, вовлекается в репарацию хряща, поскольку наблюдалась продукция гиалинового матрикса при суперпродукции HIF1α в присутствии ИФР1 и морфогенетического белка кости 2 (BMP2) в клетках периоста в области хондральных повреждений коленных суставов животных [79].

Гексозаминовый путь. Сигнальный путь гексозамина является дополнительным сенсором глюкозы и ответствен за ее перераспределение либо для синтеза АТФ, либо для запасаения в форме липидов и/или гликогена. Этот путь может также участвовать в синтезе лептина и адипонектина, которые способны активировать АМПК и ингибировать mTOR [24]. Другой механизм участия сигнального пути гексозамина в ингибировании mTOR наблюдали в суставных хондроцитах здоровых лиц, где глюкозамин активировал аутофагию и ингибировал поглощение глюкозы в качестве конкурентного ингибитора [80, 81].

Аминосакхар глюкозамин широко используется для облегчения симптомов ОА, возможно, потому что хондроциты используют этот сахар как структурный компонент для синтеза ГАГ в ВКМ [82]. Показано, что глюкозамин уменьшает скорость пролиферации, дифференцировки и минерализации фетальных и суставных хондроцитов [83, 84] путем подавления катаболических ММП, агреканаз, провоспалительных медиаторов, а также путем индукции синтеза проанаболической гиалуроновой кислоты *in vitro* [85–87].

В некоторых клинических исследованиях сообщалось об уменьшении боли и остановке процесса сужения суставной щели после лечения глюкозамином [88]. Это может быть связано с индукцией экспрессии ТРФβ1и ростового фактора соединительной ткани, а также с уменьшением содержания маркера разрушения хряща — олигомерного белка матрикса хряща [89, 90]. Между тем в большинстве клинических исследований сообщается о значительном количестве не ответивших на терапию глюкозамином или меньшем терапевтическом эффекте по сравнению с нефармакологическими средствами, такими как упражнения или снижение массы тела [91–93].

Липиды. Избыточная масса тела является одним из главных факторов риска ОА. Активированная белая жировая ткань увеличивает синтез провоспалительных цитокинов, тогда как адипокины способны усиливать синовиальное воспаление, активность разрушающих хрящ ферментов и ремоделирование матрикса кости [94, 95]. Например, показано, что адипонектин индуцировал активность ММП и резорбцию коллагена в хряще больных ОА или в культивируемых хондроцитах человека, которая была опосредована ингибитором mTOR АМПК [96–98].

Изменения в метаболизме липидов, ассоциированные с ОА, включают увеличение депонирования клеточных фосфолипидов и липидов в суставе [99–101]. Это нарушает метаболизм холестерина и жирных кислот в хондроцитах больных ОА [101–103]. Недавно показано, что при использовании пищевой добавки, содержащей n-3 полиненасыщенные жирные кислоты (n-3PUFAs), значительно

уменьшалось разрушение суставного хряща, снижалась экспрессия MMP13 и ADAMTS-5 в модельной системе ОА в опытах на животных. При этом экзогенные и эндогенные n-3PUFAs подавляли экспрессию mTOR и усиливали аутофагию в суставных хондроцитах. Усиление синтеза n-3PUFAs из n-6PUFAs оказалось способным замедлить возникновение ОА благодаря ингибированию mTOR, усилению аутофагии и жизнеспособности суставных хондроцитов [104].

mTOR как маркер системных проявлений остеоартроза

Данные, приведенные выше, показывают важную роль СПМТ в хондроцитах хряща как здоровых лиц, так и больных ОА. Между тем системные проявления ОА требуют дополнительных исследований, сфокусированных на тканях вне суставного хряща, которые также повреждаются при ОА [105].

Изменения экспрессии нетканеспецифичных регуляторных белков, связанные с проявлениями заболевания, могут свидетельствовать о нарушении экспрессии генов в других тканях, помимо хряща. Это подтверждается наблюдениями по изменению экспрессии генов, связанных с фетальной дифференцировкой хондроцитов, таких как BMP 2, 4 и 6, а также связанного с runt транскрипционного фактора 2 (Runx2) в периферической крови больных ОА [106].

Оценка изменений экспрессии генов в крови является новым подходом в исследованиях по ОА. Так, на основании транскриптомного и микрочипового анализа экспрессии генов оказалось возможным дифференцировать больных ОА и контрольных лиц [107, 108]. Более того, повышение экспрессии гена IL1 β в крови больных ОА сопровождалось усилением боли и предопределяло более высокий риск рентгенологического прогрессирования заболевания [109], тогда как высокая экспрессия ФНО α ассоциировалась с высокой экспрессией mTOR и более частыми случаями синовита у больных ОА [39].

Повышение экспрессии гена *mTOR* в крови может сопровождаться усилением разрушения суставного хряща, поскольку сообщалось о положительной корреляции между экспрессией гена *mTOR* в крови и суставном хряще тех же больных ОА на поздней стадии заболевания [39]. Кроме

того, экспрессия гена *mTOR* оказалась повышенной как в суставном хряще, так и в крови больных ОА на поздней стадии [39].

В то же время избыточное ингибирование экспрессии *mTOR* также неблагоприятно, поскольку низкая экспрессия гена *mTOR* ассоциировалась с усилением боли при функционировании сустава [39], которая может быть связана с активацией сигнального пути ERK в сенсорных нейронах [110]. Поэтому, хотя терапия мышцей ингибиторами mTOR оказалась способна уменьшить тяжесть экспериментального ОА [78, 79] и воспалительного артрита [38, 111], необходимы дополнительные исследования по ингибированию гена *mTOR* у больных ОА.

Вывод

Значение регуляции mTOR в метаболизме хондроцитов, а также изменения активности положительных и отрицательных регуляторов СПМТ при ОА свидетельствуют о его участии в развитии, прогрессировании и исходе заболевания. Между тем большинство исследований СПМТ, связанных с ОА, проведено на животных моделях или культивируемых хондроцитах. Результаты, полученные в этих условиях, не обязательно означают, что идентичные процессы происходят у больных ОА. Поэтому клинические исследования необходимы для идентификации роли СПМТ при ОА. Поскольку mTOR регулируется нутриентами, СПМТ способен объединить такие процессы, как энергетический метаболизм, рост, пролиферацию и жизнеспособность клеток. Это создает возможности для идентификации новых терапевтических мишеней, использование которых будет реализовано в создании безопасных и эффективных терапевтических средств, способных ослабить симптомы и замедлить прогрессирование ОА.

Прозрачность исследования

Работа осуществлена при финансовой поддержке РФФИ (проекты №12-04-00038a).

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. Poole AR, Guilak F, Abramson SB. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, et al., editors. Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management. 4th ed. Lippincott, PA: Williams & Wilkins; 2007. P. 27-9.
2. Tchetina EV. Developmental mechanisms in articular cartilage degradation in osteoarthritis. *Arthritis*. 2011;2011:683970. doi: 10.1155/2011/683970. Epub 2010 Dec 29.
3. Tchetina EV, Webb G, Poole AR. Increased type II collagen degradation and very early focal cartilage degeneration is associated with upregulation of chondrocyte differentiation related genes in early human articular cartilage lesions. *J Rheumatol*. 2005 May;32(5):876-86.
4. Tchetina EV, Kobayashi M, Yasuda T, et al. Chondrocyte hypertrophy can be induced by a cryptic sequence of type II collagen and is accompanied by the induction of MMP-13 and collagenase activity: implications for development and arthritis. *Matrix Biology*. 2007 May;26(4):247-58. doi: 10.1016/j.matbio.2007.01.006. Epub 2007 Jan 19.
5. Tchetina EV, Antoniou J, Tanzer M, et al. Transforming growth factor-beta2 suppresses collagen cleavage in cultured human osteoarthritic cartilage, reduces expression of genes associated with chondrocyte hypertrophy and degradation, and increases prostaglandin E(2) production. *Am J Pathol*. 2006 Jan;168(1):131-40. doi: 10.2353/ajpath.2006.050369
6. Glasson SS. In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice. *Curr Drug Targets*. 2007 Feb;8(2):367-76. doi: 10.2174/138945007779940061
7. Little CB, Fosang AJ. Is cartilage matrix breakdown an appropriate therapeutic target in osteoarthritis – insights from studies of aggrecan and collagen proteolysis? *Curr Drug Targets*. 2010 May;11(5):561-75. doi: 10.2174/138945010791011956
8. Botter SM, Glasson SS, Hopkins B, et al. ADAMTS5-/- mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and subchondral bone changes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 May;17(5):636-45. doi: 10.1016/j.joca.2008.09.018. Epub 2008 Oct 17.

9. Bondeson J. Are we moving in the right direction with osteoarthritis drug discovery? *Expert Opin Ther Targets*. 2011 Dec;15(12):1355-68. doi: 10.1517/14728222.2011.636740. Epub 2011 Nov 16.
10. Chevalier X, Mugnier B, Bouvenot G. Targeted anti-cytokine therapies for osteoarthritis. *Bull Acad Natl Med*. 2006 Oct;190(7):1411-20.
11. Gonzalo-Gil E, Criado G, Santiago B, et al. Transforming growth factor (TGF)- β signalling is increased in rheumatoid synovium but TGF- β blockade does not modify experimental arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2013 Nov;174(2):245-55. doi: 10.1111/cei.12179
12. Schroepel JP, Crist JD, Anderson HC, Wang J. Molecular regulation of articular chondrocyte function and its significance in osteoarthritis. *Histol Histopathol*. 2011 Mar;26(3):377-94.
13. Rousseau JC, Delmas PD. Biological markers in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Jun;3(6):346-56. doi: 10.1038/ncprheum0508
14. Wu L, Huang X, Li L, et al. Insights on biology and pathology of HIF-1 α /2 α , TGF β /BMP, Wnt/ β -catenin, and NF- κ B pathways in osteoarthritis. *Curr Pharm Design*. 2012;18(22):3293-312. doi: 10.2174/1381612811209023293
15. Scanzello CR, Plaas A, Crow MK. Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Sept;20(5):565-72. doi: 10.1097/BOR.0b013e32830aba34
16. Marcu KB, Otero M, Olivetto E, et al. NF-kappaB signaling: multiple angles to target OA. *Curr Drug Targets*. 2010 May;11(5):599-613. doi: 10.2174/138945010791011938
17. Valdes AM, Spector TD. The clinical relevance of genetic susceptibility to osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Feb;24(1):3-14. doi: 10.1016/j.berh.2009.08.005
18. Dreier R. Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: the developmental aspect of degenerative joint disorders. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):216. doi: 10.1186/ar3117. Epub 2010 Sep 16.
19. Prasadam I, van Gennip S, Friis T, et al. ERK-1/2 and p38 in the regulation of hypertrophic changes of normal articular cartilage chondrocytes induced by osteoarthritic subchondral osteoblasts. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1349-60. doi: 10.1002/art.27397
20. Li TF, Gao L, Sheu TJ, et al. Aberrant hypertrophy in Smad3-deficient murine chondrocytes is rescued by restoring transforming growth factor beta-activated kinase 1/activating transcription factor 2 signaling: a potential clinical implication for osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug;62(8):2359-69. doi: 10.1002/art.27537
21. Berenbaum F. Signaling transduction: target in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Sep;16(5):616-22. doi: 10.1097/01.bor.0000133663.37352.4a
22. Blom AB, van Lent PL, van der Kraan PM, van den Berg WB. To seek shelter from the WNT in osteoarthritis? WNT-signaling as a target for osteoarthritis therapy. *Curr Drug Targets*. 2010 May;11(5):620-9. doi: 10.2174/138945010791011901
23. Walker WA, Blackburn G. Symposium introduction: nutrition and gene regulation. *J Nutr*. 2004 Sep;134(9):2434S-6S.
24. Marshall S. Role of insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer. *Sci STKE*. 2006 Aug 1;2006(346):re7. doi: 10.1126/stke.3462006re7
25. Kimball SR, Jefferson LS. Molecular mechanisms through which amino acids mediate signaling through the mammalian target of rapamycin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004 Jan;7(1):39-44. doi: 10.1097/00075197-200401000-00008
26. Maloney CA, Rees WD. Gene-nutrient interactions during fetal development. *Reproduction*. 2005 Oct;130(4):401-10. doi: 10.1530/rep.1.00523
27. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci*. 2009 Oct 15;122(Pt 20):3589-94. doi: 10.1242/jcs.051011
28. Altomare DA, Khaled AR. Homeostasis and the importance for a balance between AKT/mTOR activity and intracellular signaling. *Curr Med Chem*. 2012;19(22):3748-62. doi: 10.2174/092986712801661130
29. Martin TD, Chen X-W, Kaplan REW, et al. Ral and Rheb GTPase activating proteins integrate mTOR and GTPase signaling in aging, autophagy, and tumor cell invasion. *Mol Cell*. 2014 Jan 22;53(2):209-20. doi: 10.1016/j.molcel.2013.12.004. Epub 2014 Jan 2.
30. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011 Jan;12(1):21-35. doi: 10.1038/nrm3025. Epub 2010 Dec 15.
31. Wang RH, Kim HS, Xiao C, et al. Hepatic Sirt1 deficiency in mice impairs mTORC2/Akt signaling and results in hyperglycemia, oxidative damage, and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2011 Nov;121(11):4477-90. doi: 10.1172/JCI46243. Epub 2011 Oct 3.
32. Bohensky J, Leshinsky S, Srinivas V, Shapiro IM. Chondrocyte autophagy is stimulated by HIF-1 dependent AMPK activation and mTOR suppression. *Pediatr Nephrol*. 2010 Apr;25(4):633-42. doi: 10.1007/s00467-009-1310-y. Epub 2009 Oct 15.
33. Kim MS, Wu KY, Auyeung V, et al. Leucine restriction inhibits chondrocyte proliferation and differentiation through mechanisms both dependent and independent of mTOR signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Jun; 296(6):E1374-82. doi: 10.1152/ajpendo.91018.2008. Epub 2009 Apr 28.
34. Sanchez CP, He Y-Z. Bone growth during rapamycin therapy in young rats. *BMC Pediatrics*. 2009 Jan 13;9:3. doi: 10.1186/1471-2431-9-3
35. Rokutanda S, Fujita T, Kanatani N, et al. Akt regulates skeletal development through GSK3, mTOR, and FoxOs. *Dev Biol*. 2009 Apr 1;328(1):78-93. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.01.009. Epub 2009 Jan 14.
36. Lai LP, Lilley BN, Sanes JR, McMahon AP. Lkb1/Stk11 regulation of mTOR signaling controls the transition of chondrocyte fates and suppresses skeletal tumor formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Nov 26;110(48):19450-5. doi: 10.1073/pnas.1309001110. Epub 2013 Nov 11.
37. Wei Y, Sinha S, Levine B. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation. *Autophagy*. 2008 Oct;4(7):949-51. doi: 10.4161/auto.6788. Epub 2008 Oct 14.
38. Cejka D, Hayer S, Niederreiter B, et al. Mammalian target of rapamycin signaling is crucial for joint destruction in experimental arthritis and is activated in osteoclasts from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug;62(8):2294-302. doi: 10.1002/art.27504
39. Tchetaeva EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in Mammalian target of rapamycin gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*. 2013;2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.
40. Lotz MK, Carames B. Autophagy and cartilage homeostasis mechanisms in joint health, aging and OA. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Aug;7(10):579-87. doi: 10.1038/nrrheum.2011.109
41. Srinivas V, Bohensky J, Zahm AM, Shapiro IM. Autophagy in mineralizing tissues: microenvironmental perspectives. *Cell Cycle*. 2009 Feb 1;8(3):391-3. doi: 10.4161/cc.8.3.7545
42. Srinivas V, Bohensky J, Shapiro IM. Autophagy: a new phase in the maturation of growth plate chondrocytes is regulated by HIF, mTOR and AMP kinase. *Cells Tissues Organs*. 2009;189(1-4):88-92. doi: 10.1159/000151428. Epub 2009 Feb 4.
43. Sasaki H, Takayama K, Matsushita T, et al. Autophagy modulates osteoarthritis-related gene expression in human chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1920-8. doi: 10.1002/art.34323. Epub 2011 Dec 6.
44. Raught B, Gingras AC, Sonenberg N. The target of rapamycin (TOR) proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Jun 19;98(13):7037-44.

45. Zhang M, Zhang J, Lu L, et al. Enhancement of chondrocyte autophagy is an early response in the degenerative cartilage of the temporomandibular joint to biomechanical dental stimulation. *Apoptosis*. 2013 Apr;18(4):423-34. doi: 10.1007/s10495-013-0811-0
46. Shapiro IM, Adams CS, Freeman S, Srinivas V. Fate of the hypertrophic chondrocyte: microenvironmental perspectives on apoptosis and survival in the epiphyseal growth plate. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2005 Dec;75(4):330-9. doi: 10.1002/bdrc.20057
47. Srinivas V, Shapiro IM. Chondrocytes embedded in the epiphyseal growth plates of long bones undergo autophagy prior to the induction of osteogenesis. *Autophagy*. 2006 Jul-Sep;2(3):215-6. doi: 10.4161/auto.2649. Epub 2006 Jul 6.
48. Almonte-Becerril M, Navarro-Garcia F, Gonzalez-Robles A, et al. Cell death of chondrocytes is a combination between apoptosis and autophagy during the pathogenesis of osteoarthritis within an experimental model. *Apoptosis*. 2010 May;15(5):631-8. doi: 10.1007/s10495-010-0458-z
49. Carames B, Taniguchi N, Otsuki S, et al. Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar;62(3):791-801. doi: 10.1002/art.27305
50. Carames B, Hasegawa A, Taniguchi N, et al. Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):575-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200557. Epub 2011 Nov 14.
51. Phornphutkul C, Wu KY, Auyeung V, et al. mTOR signaling contributes to chondrocyte differentiation. *Dev Dyn*. 2008 Mar;237(3):702-12. doi: 10.1002/dvdy.21464
52. Proud CG. Amino acids and mTOR signalling in anabolic function. *Biochem Soc Trans*. 2007 Nov;35(Pt 5):1187-90. doi: 10.1042/BST0351187
53. Akhtar N, Miller MJ, Haqqi TM. Effect of a Herbal-Leucine mix on the IL-1 β -induced cartilage degradation and inflammatory gene expression in human chondrocytes. *BMC Complement Altern Med*. 2011 Aug 19;11:66. doi: 10.1186/1472-6882-11-66
54. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*. 2003 Nov 26;115(5):577-90. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00929-2
55. Lee MN, Ha SH, Kim J, et al. Glycolytic flux signals to mTOR through glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-mediated regulation of Rheb. *Mol Cell Biol*. 2009 Jul;29(4):3991-4001. doi: 10.1128/MCB.00165-09. Epub 2009 May 18.
56. Shikhman AR, Brinson DC, Lotz MK. Distinct pathways regulate facilitated glucose transport in human articular chondrocytes during anabolic and catabolic responses. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Jun;286(6):E980-5. doi: 10.1152/ajpendo.00243.2003. Epub 2004 Jan 28.
57. Johnson K, Jung A, Murphy A, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation is a downstream regulator of nitric oxide effects on chondrocyte matrix synthesis and mineralization. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1560-70. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1560::AID-ANR21>3.0.CO;2-S
58. Martin JA, Martini A, Molinari A, et al. Mitochondrial electron transport and glycolysis are coupled in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Apr;20(4):323-9. doi: 10.1016/j.joca.2012.01.003. Epub 2012 Jan 16.
59. Baker MS, Bolis S, Lowther DA. Oxidation of articular cartilage glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (G3PDH) occurs in vivo during carrageenin-induced arthritis. *Agents Actions*. 1991 Mar;32(3-4):299-304. doi: 10.1007/BF01980890
60. Nishida T, Kubota S, Aoyama E, Takigawa M. Impaired glycolytic metabolism causes chondrocyte hypertrophy-like changes via promotion of phospho-Smad1/5/8 translocation into nucleus. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 May;21(5):700-9. doi: 10.1016/j.joca.2013.01.013. Epub 2013 Feb 4.
61. Ruiz-Romero C, Carreira V, Rego I, et al. Proteomic analysis of human osteoarthritic chondrocytes reveals protein changes in stress and glycolysis. *Proteomics*. 2008 Feb;8(3):495-507. doi: 10.1002/pmic.200700249
62. Jiang L, Li L, Geng C, et al. Monosodium iodoacetate induces apoptosis via the mitochondrial pathway involving ROS production and caspase activation in rat chondrocytes in vitro. *J Orthop Res*. 2013 Mar;31(3):364-9. doi: 10.1002/jor.22250. Epub 2012 Nov 1.
63. Peansukmanee S, Vaughan-Thomas A, Carter SD, et al. Effects of hypoxia on glucose transport in primary equine chondrocytes in vitro and evidence of reduced GLUT1 gene expression in pathologic cartilage in vivo. *J Orthop Res*. 2009 Apr;27(4):529-35. doi: 10.1002/jor.20772
64. Starkman BG, Cravero JD, Delcarlo M, Loeser RF. IGF-I stimulation of proteoglycan synthesis by chondrocytes requires activation of the PI 3-kinase pathway but not ERK MAPK. *Biochem J*. 2005 Aug 1;389(Pt 3):723-9. doi: 10.1042/BJ20041636
65. Qureshi HY, Ahmad R, Sylvester J, Zafarullah M. Requirement of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway for regulation of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 gene expression by TGF- β in human chondrocytes. *Cell Signal*. 2007 Aug;19(8):1643-51. doi: 10.1016/j.cellsig.2007.02.007. Epub 2007 Feb 22.
66. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*. 2005 Jan;1(1):15-25. doi: 10.1016/j.cmet.2004.12.003
67. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*. 2008 Apr 25;30(2):214-26. doi: 10.1016/j.molcel.2008.03.003
68. Terkeltaub R, Yang B, Lotz M, Liu-Bryan R. Chondrocyte AMP-activated protein kinase activity suppresses matrix degradation responses to proinflammatory cytokines interleukin-1 β and tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):1928-37. doi: 10.1002/art.30333
69. Petursson F, Husa M, June R, et al. Linked decreases in liver kinase B1 and AMP-activated protein kinase activity modulate matrix catabolic responses to biomechanical injury in chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jul 25;15(4):R77. doi: 10.1186/ar4254
70. Husa M, Petursson F, Lotz M, et al. C/EBP homologous protein drives pro-catabolic responses in chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013 Dec 19;15(6):R218. doi: 10.1186/ar4415
71. Sofer A, Lei K, Johannessen CM, Ellisen LW. Regulation of mTOR and cell growth in response to energy stress by REDD1. *Mol Cell Biol*. 2005 Jul;25(14):5834-45. doi: 10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005
72. Seol JW, Lee HB, Lee YJ, et al. Hypoxic resistance to articular chondrocyte apoptosis – a possible mechanism of maintaining homeostasis of normal articular cartilage. *FEBS J*. 2009 Dec;276(24):7375-85. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07451.x
73. Fermor B, Christensen SE, Youn I, et al. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. *Eur Cell Mater*. 2007 Apr 11;13:56-65.
74. Fermor B, Gurumurthy A, Diekmann BO. Hypoxia, ROS and energy metabolism in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Sep;18(9):1167-73. doi: 10.1016/j.joca.2010.06.004. Epub 2010 Jul 13.
75. Mobasheri A, Platt N, Thorpe C, Shakibaei M. Regulation of 2-deoxy-D-glucose transport, lactate metabolism, and MMP-2 secretion by the hypoxia mimetic cobalt chloride in articular chondrocytes. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec;1091:83-93. doi: 10.1196/annals.1378.057
76. Semenza GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999;15:551-78. doi: 10.1146/annurev.cellbio.15.1.551
77. Pfander D, Gelse K. Hypoxia and osteoarthritis: how chondrocytes survive hypoxic environments. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Sep;19(5):457-62. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282ba5693
78. Pfander D, Cramer T, Swoboda B. Hypoxia and HIF-1 α in osteoarthritis. *Int Orthop*. 2005 Feb;29(1):6-9. doi: 10.1007/s00264-004-0618-2. Epub 2004 Dec 21.

79. Gelse K, Mühl C, Knap K, et al. Chondrogenic differentiation of growth factor-stimulated precursor cells in cartilage repair tissue is associated with increased HIF-1 α activity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Dec;16(12):1457-65. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.006. Epub 2008 Jun 3.
80. Windhaber RA, Wilkins RJ, Meredith D. Functional characterisation of glucose transport in bovine articular chondrocytes. *Pflugers Arch*. 2003 Aug;446(5):572-7. doi: 10.1007/s00424-003-1080-5. Epub 2003 May 15.
81. Carames B, Kiosses WB, Akasaki Y, et al. Glucosamine activates autophagy in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1843-52. doi: 10.1002/art.37977
82. Mobasheri A, Vannucci SJ, Bondy CA, et al. Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. *Histol Histopathol*. 2002 Oct;17(4):1239-67.
83. Nakatani S, Mano H, Im R, et al. Glucosamine regulates differentiation of a chondrogenic cell line, ATDC5. *Biol Pharm Bull*. 2007 Mar;30(3):433-8. doi: 10.1248/bpb.30.433
84. Terry DE, Rees-Milton K, Pruss C, et al. Modulation of articular chondrocyte proliferation and anionic glycoconjugate synthesis by glucosamine (GlcN), N-acetyl GlcN (GlcNAc) GlcN sulfate salt (GlcN.S) and covalent glucosamine sulfates (GlcN-SO₄). *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Aug;15(8):946-56. doi: 10.1016/j.joca.2007.02.010. Epub 2007 Apr 2.
85. Piperno M, Reboul P, Hellio Le Graverand MP, et al. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 May;8(3):207-12. doi: 10.1053/joca.1999.0291
86. Gouze JN, Gouze E, Popp MP, et al. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1 β . *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R173. doi: 10.1186/ar2082
87. Igarashi M, Kaga I, Takamori Y, et al. Effects of glucosamine derivatives and uronic acids on the production of glycosaminoglycans by human synovial cells and chondrocytes. *Int J Mol Med*. 2011 Jun;27(6):821-7. doi: 10.3892/ijmm.2011.662. Epub 2011 Mar 31.
88. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113-23. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113
89. Petersen SG, Saxne T, Heinegard D, et al. Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jan;18(1):34-40. doi: 10.1016/j.joca.2009.07.004. Epub 2009 Jul 15.
90. Ali AA, Lewis SM, Badgley HL, et al. Oral glucosamine increases expression of transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and connective tissue growth factor (CTGF) mRNA in rat cartilage and kidney: implications for human efficacy and toxicity. *Arch Biochem Biophys*. 2011 Jun 1;510(1):11-8. doi: 10.1016/j.abb.2011.03.014. Epub 2011 Apr 3.
91. Durmus D, Alayli G, Aliyazicioglu Y, et al. Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial. *Rheumatol Int*. 2013 Mar;33(3):593-9. doi: 10.1007/s00296-012-2401-9. Epub 2012 Apr 3.
92. Henrotin Y, Mobasheri A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther*. 2012 Jan 30;14(1):201. doi: 10.1186/ar3657
93. Sherman AL, Ojeda-Correal G, Mena J. Use of glucosamine and chondroitin in persons with osteoarthritis. *PM R*. 2012 May;4(5 Suppl):S110-6. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.02.021
94. Iannone F, Lapadula G. Obesity and inflammation – targets for OA therapy. *Curr Drug Targets*. 2010 May;11(5):586-98. doi: 10.2174/138945010791011857
95. Villavilla A, Gomez R, Largo R, Herrero-Beaumont G. Lipid transport and metabolism in healthy and osteoarthritic cartilage. *Int J Mol Sci*. 2013 Oct 16;14(10):20793-808. doi: 10.3390/ijms141020793
96. Tong KM, Chen CP, Huang KC, et al. Adiponectin increases MMP-3 expression in human chondrocytes through AdipoR1 signaling pathway. *J Cell Biochem*. 2011 May;112(5):1431-40. doi: 10.1002/jcb.23059
97. Kang EH, Lee YJ, Kim TK, et al. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R231. doi: 10.1186/ar3218. Epub 2010 Dec 31.
98. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, et al. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kappa B pathway. *J Immunol*. 2007 Oct 15;179(8):5483-92. doi: 10.4049/jimmunol.179.8.5483
99. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: Lessons from atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2011 Apr;50(2):133-40. doi: 10.1016/j.plipres.2010.11.001. Epub 2010 Nov 27.
100. Kosinska MK, Liebisch G, Lochnit G, et al. A lipidomic study of phospholipid classes and species in human synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep;65(9):2323-33. doi: 10.1002/art.38053
101. Tsezou A, Iliopoulos D, Malizos KN, Simopoulou T. Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes. *J Orthop Res*. 2010 Aug;28(8):1033-9. doi: 10.1002/jor.21084
102. Bernstein P, Sticht C, Jacobi A, et al. Expression pattern differences between osteoarthritic chondrocytes and mesenchymal stem cells during chondrogenic differentiation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Dec;18(12):1596-607. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.007. Epub 2010 Sep 29.
103. Gabay O, Sanchez, Salvat C, et al. A phytosterol with potential anti-osteoarthritic properties. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jan;18(1):106-16. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.019. Epub 2009 Sep 15.
104. Huang MJ, Wang L, Jin DD, et al. Enhancement of the synthesis of n-3 PUFAs in fat-1 transgenic mice inhibits mTORC1 signalling and delays surgically induced osteoarthritis in comparison with wild-type mice. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1719-27. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203231. Epub 2013 Jul 12.
105. Loeser RF. Aging and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):492-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283494005
106. Grcevic D, Jajic Z, Kovacic N, et al. Peripheral blood expression profiles of bone morphogenetic proteins, tumor necrosis factor-superfamily molecules, and transcription factor Runx2 could be used as markers of the form of arthritis, disease activity, and therapeutic responsiveness. *J Rheumatol*. 2010 Feb;37(2):246-56. doi: 10.3899/jrheum.090167. Epub 2009 Dec 15.
107. Mahr S, Burmester GR, Hilke D, et al. Cis and Trans-acting gene regulation is associated with osteoarthritis. *Am J Hum Genet*. 2006 May;78(5):793-803. doi: 10.1086/503849. Epub 2006 Mar 22.
108. Marshal KW, Zhang H, Yager TD, et al. Blood-based biomarkers for detecting mild osteoarthritis in the human knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Oct;13(10):861-71. doi: 10.1016/j.joca.2005.06.002
109. Attur M, Belitskaya-Levy I, Oh C, et al. Increased interleukin-1 β 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
110. 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.
111. Laragione T, Gulko PS. MTOR regulates the invasive properties of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2010 Sept-Oct;16(9-10):352-8. doi: 10.2119/molmed.2010.00049. Epub 2010 May 27.

Синдром Когана.

Успех иммуносупрессивной терапии

Морова Н.А.¹, Кропотина Т.В.², Арбузова Ю.В.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России;
²БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия
¹644043 Омск, ул. Ленина, 12; ²644111 Омск, ул. Березовая, 3

¹Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia; ²Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia
¹12, Lenin St., Omsk 644043; ²3, Berezhovaya St., Omsk 644111

Контакты: Наталия Александровна Морова;
nataliya-morova@yandex.ru

Contact: Nataliya Morova;
nataliya-morova@yandex.ru

Поступила 18.04.16

Синдром Когана — редкое заболевание из группы системных васкулитов с вариабельным поражением сосудов. Представляет собой сочетание офтальмологических симптомов и аудиовестибулярных расстройств (синдром Меньера и сенсоневральная тугоухость). Часто наблюдаются лихорадка, артралгии или артрит, встречаются неврологические нарушения, аортит с развитием аневризмы аорты. Потеря слуха часто бывает необратимой. Изменения со стороны органа зрения обычно протекают благоприятно.

В статье представлено описание случая синдрома Когана у пациента 33 лет. Заболевание проявилось отеком соска зрительного нерва, конъюнктивитом, острой сенсоневральной тугоухостью с быстрой потерей слуха и микроочаговыми изменениями головного мозга, обнаруженными при компьютерной томографии. Пульс-терапия глюкокортикоидами и циклофосфамидом привела к быстрому и отчетливому регрессу всех симптомов. Случай представляет интерес из-за редкой встречаемости заболевания, а также в связи с успехом проведенной терапии. Описание подчеркивает важность консультации ревматолога и необходимость коллегиального ведения больных молодого возраста с клинической картиной острой сенсоневральной тугоухости.

Ключевые слова: системные васкулиты; синдром Когана; острая сенсоневральная тугоухость; глюкокортикоиды; циклофосфан.

Для ссылки: Морова НА, Кропотина ТВ, Арбузова ЮВ. Синдром Когана. Успех иммуносупрессивной терапии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):598-600.

COGAN'S SYNDROME: SUCCESS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

Morova N.A.¹, Kropotina T.V.², Arbuzova Yu.V.²

Cogan's syndrome is a rare disease from a group of systemic vasculitides with variable vascular involvement. It is a concurrence of ophthalmic symptoms and audiovestibular disorders (Meniere's disease and sensorineural hearing loss).

There is often fever, arthralgia or arthritis; neurological disorders and aortitis with the development of aortic aneurysms are encountered. Hearing loss is frequently irreversible. Changes in the organ of vision usually occur favorably.

The paper describes a case of Cogan's syndrome in a 33-year-old patient. The disease is manifested by papilledema, conjunctivitis, acute sensorineural deafness with rapid loss of hearing, and microfocal changes in the brain, as detected by computed tomography. Pulse therapy with glucocorticoids and cyclophosphamide led to a rapid and obvious regression of all symptoms. The case is of interest due to the rare occurrence of the disease and to the success of performed therapy. The description stresses the importance of a rheumatologist's consultation and the need for the collective management of young patients with clinical presentations of acute sensorineural hearing loss.

Key word: systemic vasculitides; Cogan's syndrome; acute sensorineural hearing loss; glucocorticoids; cyclophosphamide.

For reference: Morova NA, Kropotina TV, Arbuzova YuV. Cogan's syndrome: Success of immunosuppressive therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):598-600 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-598-600>

В 1934 г. Р. Морган и С. Баумгартнер сообщили о связи несифилитического интерстициального кератита и аудиовестибулярного расстройства [1]. В 1945 г. американский офтальмолог Д. Коган описал четыре случая сочетания двустороннего кератита с аудиовестибулярными расстройствами [2]. Синдром вошел в литературу под его именем. Под этим же названием заболевание фигурирует в классификации системных васкулитов в разделе «Васкулиты с вариантным поражением сосудов».

Для «типичного» синдрома Когана (СК) характерно сочетание интерстициального кератита и аудиовестибулярных расстройств, проявляющихся симптомами, сходными с болезнью Меньера, и прогрессирующим снижением слуха с глухотой, развивающейся в течение 1–3 мес.

В последующем появились описания случаев, при которых наблюдались другие зрительные и аудиовестибулярные расстройства, отличающиеся от описанных Д. Коганом. В связи с этим в 1980 г. Б. Хайнс и соавт. [3] предложили подобные сочетания называть

атипичным СК. Диагноз атипичной формы СК может быть выставлен, когда выявляются другие варианты глазных нарушений, а также в тех случаях, когда типичные глазные изменения наблюдаются в сочетании с аудиовестибулярными симптомами, не характерными для болезни Меньера, либо возникают более чем за два года до появления глазных симптомов или через два года после этого.

Распространенность СК не известна. Неполнота статистического учета может быть связана с низкой осведомленностью врачей об этом заболевании. СК чаще поражает молодых людей (20–30 лет). Мужчины и женщины болеют одинаково часто. В исследовании А. Grasland и соавт. [4] из 32 пациентов женщин было 13, среди 18 больных Т. McDonald и соавт. [5] также было 13 женщин.

Описаны случаи СК с развитием слепоты и стойкой тугоухости в детском возрасте [6].

Этиология СК не известна, но приблизительно в 20% случаев дебюту болезни предшествует инфекция верхних дыхательных путей. Генез нарушений при СК — аутоиммунный вас-

кулит наиболее васкуляризованных слоев глазного яблока, внутреннего уха и других органов с обильной васкуляризацией [7]. В последние годы появились сообщения об обнаружении в некоторых случаях СК антител к антигенам внутреннего уха и роговицы, антиэндотелиальных антител [8, 9].

У большинства пациентов в дебюте заболевания наблюдаются либо глазные, либо аудиовестибулярные симптомы [4]. Интервал, разделяющий глазные и аудиовестибулярные симптомы, в наблюдениях Д. Когана составлял от 1 до 6 мес. По мнению Б. Хайнса, он может достигать двух лет. Реже симптомы появляются в одно и то же время. Клинические проявления интерстициального кератита имеют различную степень тяжести, иногда проходят бессимптомно и обнаруживаются при офтальмологическом исследовании у пациента с аудиовестибулярными нарушениями. Процесс чаще имеет двусторонний характер. При атипичном СК описаны склерит, эписклерит, окклюзия артерии сетчатки, хориоидит, ретинальные геморрагии, экзофтальм, отек соска зрительного нерва [10].

Вестибулярные проявления при СК дебютируют остро и обычно регрессируют, когда наступает слуховой дефицит. Сенсоневральная тугоухость имеет прогрессирующий характер, потеря слуха обычно необратима. Полное исчезновение слуховых нарушений наблюдается крайне редко.

Кроме глазных и аудиовестибулярных симптомов, при СК наблюдаются и другие изменения, причем в большей степени они выражены в случаях атипичного течения. У многих больных присутствуют лихорадка, прогрессирующая потеря массы тела. В 15% случаев развивается аортит с формированием аортальной недостаточности. Возможно поражение стенок крупных артерий с развитием ишемических нарушений. Со стороны суставов чаще наблюдаются артралгии, реже встречается моноартрит, олигоартрит или истинный полиартрит. Часто отмечаются миалгии. При биопсии пораженных мышц выявляют васкулит, некрозы и атрофию мышц, признаки миозита. Очень редко наблюдается поражение легких по типу пневмонита, кровохарканье, лимфаденопатия. Неврологические проявления встречаются у четверти пациентов. Описаны гемипарез или гемиплегия, афазия, мозжечковые и пирамидные нарушения, эпилепсия, менингеальный синдром, энцефалит, снижение внимания. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживали повреждения белого вещества, характерные для церебрального васкулита. Поражение периферической нервной системы возникает редко. В исследовании M. Gluth и соавт. [11], в котором были проанализированы клинические особенности и результаты лечения 60 пациентов с СК, наблюдавшихся в клинике Мейо с 1940 по 2002 г., показано, что наиболее часто из системных проявлений встречались головная боль (40%), лихорадка (27%) и артралгии (35%). Признаки аортита обнаружены у 12% пациентов.

Течение СК вариабельно. Первый острый эпизод может смениться длительной малосимптомной фазой. В других случаях глазные и/или вестибулярные приступы повторяются с различными интервалами, между которыми наблюдается очевидная полная ремиссия. Когда развивается глухота, она чаще бывает необратимой; описаны случаи выздоровления в результате лечения, редко — спонтанно. Напротив, глазные симптомы периодически рецидивируют, но купируются на фоне лечения. Системные поражения встречаются часто, иногда развиваются несколькими годами позже. Типичны отклонения лабораторных по-

казателей — лейкоцитоз, повышение СОЭ, гиперфибриногенемия, увеличение содержания фракций γ -глобулинов и α 2-глобулинов, снижение уровня альбумина.

Рекомендации по лечению не разработаны. Имеются сообщения о назначении с различной эффективностью глюкокортикоидов, метотрексата, инфликсимаба [12]. При этом авторы, проанализировавшие большое число случаев СК [11], особенности течения заболевания и его исходы, призывают к осторожности при назначении длительной терапии высокими дозами глюкокортикоидов у пациентов без выраженных системных проявлений.

Приводим описание случая.

Больной А., 33 лет. При поступлении в отделение ревматологии предъявлял жалобы на повышение температуры тела до 38,5 °С, потерю слуха на оба уха, шум и звон в ушах, боль в коленных, голеностопных суставах, в поясничном отделе позвоночника. Сбор анамнеза крайне затруднен из-за потери слуха у пациента. Заболел остро 3 нед назад, первым симптомом заболевания было повышение температуры тела до 38,5 °С. Через несколько дней появились боли в суставах и поясничном отделе позвоночника, отметил снижение слуха на оба уха. Получал амбулаторно противовирусные, антибактериальные препараты. Эффекта не было — сохранялись лихорадка, боли в суставах. Прогрессировало двустороннее снижение слуха. Появилось покраснение обоих глаз. Стал быстро терять массу (за время болезни похудел на 12 кг). В связи с наличием болей в нижней части спины, артралгий, конъюнктивита ревматологом высказано подозрение о наличии анкилозирующего спондилита и дано направление в стационар.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не изменена. Перкуторно над легкими — ясный легочный звук. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений 100 в 1 мин, артериальное давление 150/95 мм рт. ст. Живот обычных размеров, при пальпации мягкий безболезненный. Печень — по краю реберной дуги. Отеков нет. При обследовании суставов экссудативных изменений не выявлено. Пальпация суставов безболезненна, объем движений не снижен. Болезненности при пальпации позвоночника нет. Расстояние затылок—стена — 0 см, подбородок—грудина — 0 см, проба Шобера — 4 см, проба Томайера — 10 см. Симптомов сакроилита не выявлено.

Проводилась дифференциальная диагностика между энцефалитом, менингитом, острым отитом, невритом слухового нерва, инфекционным эндокардитом, гранулематозом Вегенера и другими васкулитами, системными заболеваниями соединительной ткани, острыми инфекционными заболеваниями, опухолью мозга.

Общий анализ крови: Нб 117 г/л, л. 30,4 • 10⁹/л, эр. 3,9 • 10¹²/л, СОЭ 63 мм/ч, лейкоцитарная формула: э. — 1%, п. — 8%, с. — 83%, лимф. — 5%, мон. — 3%. Анализ мочи — без особенностей. Уровень С-реактивного белка (СРБ) — 59,91 мг/л, ревматоидный фактор — 8 МЕ/мл, антинуклеарный фактор — 0,3 ед/л, антитела к миелопероксидазе — 0,9 ед/л, к протеиназе 3 — 0,7 ед/л. При обследовании на сифилис, клещевой энцефалит, боррелиоз получен отрицательный результат. Посевы крови на стерильность многократно — роста микрофлоры нет. Мультиспиральная томография органов грудной клетки — патологических изменений не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полост-

ти: диффузные изменения в печени с уплотнением внутрипеченочных трактов, диффузные изменения в поджелудочной железе, спленомегалия (площадь селезенки 53 см²). Эхокардиография: восходящая аорта — 3,4 см, трансаортальный градиент — 11 мм рт. ст., левое предсердие — 3,5 см, левый желудочек в диастолу — 5,4 см, в систолу — 3,4 см, фракция выброса — 66%, толщина стенок левого желудочка — 1,0 см, правый желудочек — 2,6 см, правое предсердие — 4,7×3,5 см. Дополнительные образования на клапанах сердца не определяются. УЗИ коленных суставов — без структурных изменений. МРТ поясничного отдела позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений — патологических изменений не выявлено.

Осмотр глазного дна: соски зрительных нервов розового цвета, границы завуалированы за счет отека по всей окружности, парапапиллярная сетчатка пастозна, проминенция отсутствует, сосуды сужены. Заключение: признаки отека зрительного нерва обоих глаз.

Обследован оториноларингологом. Шепотная речь — 0/0. Речевая речь — крик ушной раковины. Тональная аудиометрия: признаки острой двусторонней сенсоневральной тугоухости 4-й степени.

МРТ головного мозга: картина многочисленных очагов головного мозга, более вероятно — сосудистого генеза на фоне микроангиопатии.

Люмбальная пункция — прозрачный ликвор без примесей, частыми каплями (80 в 1 мин). Состав ликвора: глюкоза — 2,77 ммоль/л, хлор — 109 ммоль/л, белок — 0,4, реакция Панди +, цитоз — 22.

Терапия сосудистыми и антибактериальными препаратами эффекта не дала. На основании исключения других заболеваний и наличия сочетания симптомов — патологии органа зрения (конъюнктивит, отек сосков зрительных нервов), слуха (острая быстропрогрессирующая двусторонняя сенсоневральная тугоухость), системных проявлений (лихорадка, потеря массы тела, артралгии, миалгии, спленомегалия, энцефалопатия на фоне микроангиопатии, воспалительные сдвиги в лабораторных анализах) — был выставлен диагноз СК. В данном случае правомерен, как нам кажется, диагноз атипичного СК, поскольку на момент госпитализации у пациента не было симптомов болезни Менъера и интерстициального кератита. Не исключено, что при отсутствии лечения они могли бы появиться позднее. Возможно также, что другие изменения со стороны органа зрения прошли спонтанно до госпитализации пациента в наш стационар. Выражен-

ные системные воспалительные проявления также более характерны для атипичного СК.

Проведена программная пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг внутривенно трижды + циклофосфамид 500 мг внутривенно капельно 1 раз в месяц. Между инфузиями принимал метилпреднизолон по 16 мг/сут. Эту терапию получал в течение 6 мес. На фоне лечения температура тела быстро нормализовалась, исчезли артралгии и миалгии, уже после первого курса пульс-терапии отмечено улучшение слуха, СОЭ снизилась до 4 мм/ч, СРБ — до 7,6 мг/л. Осмотр оториноларингологом через 5 мес. АД: шепотная речь — у раковины, речевая речь — 4–5 м. АС: шепотная речь — 2,5 м, речевая речь — 6 м. Хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость, справа — 2-й степени, слева — 1-й степени. На глазном дне через 5 мес — практически полный регресс симптомов отека зрительных нервов. В настоящее время получает азатиоприн, метилпреднизолон с постепенным снижением доз.

Эффект от лечения иммуносупрессивными препаратами подтверждает правильность установленного диагноза. Согласно данным литературы, назначение высоких доз глюкокортикоидов приводит к улучшению слуха в течение первой недели у половины пациентов, когда глухоты еще нет, и почти никогда, если глухота наступила до начала терапии. В нашем случае пациент уже утратил слух, но лечение оказалось эффективным.

Это доказывает возможность обратного развития симптомов при своевременно начатом лечении. В случаях острой сенсоневральной тугоухости при наличии системных проявлений и/или воспалительных изменений в лабораторных анализах пациента необходимо направить на консультацию к ревматологу. Целесообразно это сделать также во всех случаях сочетания острой патологии органа зрения и слуха.

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

- Morgan RF, Baumgartner CJ. Meniers disease complicated by recurrent interstitial keratitis: excellent results following cervical ganglionectomy. *West J Surg.* 1934;42:628-31.
- Cogan DG. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibulo-auditory symptoms. *Arch Ophthalmol.* 1945;33:144-9. doi: 10.1001/archophth.1945.00890140064007
- Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies on thirteen patients, longterm follow up, and a review of the literature. *Medicine.* 1980;59:426-41. doi: 10.1097/00005792-198011000-00003
- Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, et al. Typical and atypical Cogans syndrome: 32 cases and review of literature. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(8):1007-15. doi: 10.1093/rheumatology/keh228
- McDonald TJ, Vollertsen RS, Younge BR. Cogan's syndrome: audiovestibular involvement and prognosis in 18 patients. *Laryngoscope.* 1985;95(6):650-4.
- Massinger C, Keilmann A. Cogan-I-Syndrome. A rare differential diagnosis in progressive sensorineural hearing loss. *Neurohospitalist.* 2003;1:66-70.
- Vollertsen RS. Vasculitis and cogans syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:433-9.
- Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome-pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):351-4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.002
- Espinoza GM, Prost A. Cogan's syndrome and other ocular vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(4):24. doi: 10.1007/s11926-015-0499-y
- Cundiff S, Kansal S, Kumar A, et al. Cogan' syndrome: a cause of progressive hearing deafness. *Am J Otolaringol.* 2006;27(1):68-70. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.07.006
- Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. A retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4):483-8. doi: 10.4065/81.4.483
- Tayer-Shifman OE, Ilan O, Tovi H, Tal Y. Cogan's syndrome — clinical guidelines and novel therapeutic approaches. *IMMU.* 2014;47(1):65-72. doi: 10.1007/s12016-013-8406-7

Препараты гиалуроновой кислоты при остеоартрозе: возможности импортозамещения

Калягин А.Н.^{1,2}, Аношенкова О.Н.³, Антипова О.В.²

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, Россия; ²ОГАУЗ

«Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск, Россия;

³Медицинский центр «Максимум Здоровья», Томск, Россия;

¹664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; ²664046 Иркутск, ул. Байкальская, 118; ³634029 Томск, пр. Фрунзе 172/3

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; ³Maximum Health Medical Center, Tomsk, Russia

¹1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk 664003, Russia; ²118, Baikalskaya St., Irkutsk 664046, Russia; ³172/3, Frunze Pr., Tomsk 634029, Russia

Контакты: Алексей Николаевич Калягин; akalagin@mail.ru

Contact: Aleksey Kalyagin; akalagin@mail.ru

Поступила 10.10.16

В статье обсуждаются возможности применения гиалуроновой кислоты при остеоартрозе. Отмечается, что медицинская эффективность препаратов данного класса продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях, а также нашла подтверждение в практической деятельности специалистов, занимающихся вопросами артрологии. Наряду с использованием зарубежных растворов гиалуроновой кислоты отечественные ревматологи получили возможность использовать качественные российские аналоги, к числу которых относится препарат ИНТРАДЖЕКТ®. Представлены собственные клинические наблюдения, подтверждающие возможности применения препарата.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; остеоартроз; остеоартрит; импортозамещение; ИНТРАДЖЕКТ®; клинические наблюдения; внутрисуставные инъекции.

Для ссылки: Калягин АН, Аношенкова ОН, Антипова ОВ. Препараты гиалуроновой кислоты при остеоартрозе: возможности импортозамещения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):601-606.

HYALURONIC ACID FORMULATIONS IN OSTEOARTHRITIS: POSSIBILITIES FOR IMPORT SUBSTITUTION

Kalyagin A.N.^{1,2}, Anoshenkova O.N.³, Antipova O.V.²

The paper discusses the possibilities of administering hyaluronic acid in osteoarthritis. It is noted that the therapeutic efficacy of this drug class has been demonstrated in experimental and clinical studies and confirmed by the practical activities of specialists dealing with issues of arthrology. Along with the use of foreign hyaluronic acid solutions, Russian rheumatologists can prescribe high-quality Russian analogues that include INTRAJECT®. The authors present their own clinical observations that confirm that the drug may be administered. The paper is illustrated with photos and radiographs

Key words: hyaluronic acid; osteoarthritis; osteoarthritis; import substitution; INTRAJECT®; clinical observations; intraarticular injections.

For reference: Kalyagin AN, Anoshenkova ON, Antipova OV. Hyaluronic acid formulations in osteoarthritis: Possibilities for import substitution. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):601-606 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-601-606>

Остеоартроз (ОА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата. По данным российской статистики, в стране в 2013 г. наблюдалось с диагнозом «остеоартроз» более 4,1 млн человек, показатель общей заболеваемости составлял 3532,0 на 100 тыс. населения [1], а в 2014 г. — 3618,2 на 100 тыс. населения [2]. Стоит отметить, что в ряде территорий Российской Федерации число больных с данной патологией уже давно существенно превышает среднероссийские показатели, к их числу относятся Белгородская, Тверская, Тульская области, республики Коми, Карелия, Чувашия, Алтайский край, Санкт-Петербург и Иркутск [1–3]. Высок удельный вес временной нетрудоспособности и инвалидности при ОА [4].

ОА понимается как клинический синдром, объединяющий гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь — хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсу-

лы и периапартулярных мышц [5]. Факторы, определяющие возникновение и прогрессирование данного заболевания, разнообразны, к их числу относятся условия жизни [6].

Значимость проблемы ОА подкрепляется тем, что существенная часть больных данным заболеванием имеют коморбидную патологию, к числу наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний отнесены сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет и ряд других [7]. Все они способствуют уменьшению физической активности пациента и нарушению питания хряща, а также запускают каскады провоспалительных цитокинов [8]. В связи с коморбидностью выделен ряд субтипов ОА [9].

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению ОА (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г. выбор лечебной тактики зависит не только от локализации поражения, но и от наличия коморбидной патологии [10, 11].

При наличии коморбидной патологии, некупирующихся болях или при наличии противопоказаний для применения анальгетиков следует рассматривать вопрос об использовании внутрисуставного лечения, в том числе с использованием препаратов гиалуроновой кислоты [12].

Гиалуроновая кислота является высокомолекулярным природным соединением, сформированным из дисахаридов, содержащих 1,4-глюкуроновую кислоту и 1,3-N-ацетилглюкозамин. Данное вещество представлено в экстрацеллюлярном матриксе и биологических жидкостях, в частности — синовиальной, что обеспечивает эластичность соединительнотканного матрикса и вязко-эластические свойства жидкостей. Воздействие на функцию клеток происходит за счет взаимодействия с CD44-клеточным рецептором; это взаимодействие ингибирует деградацию протеогликанов, апоптоз хондроцитов, а также образование матриксных металлопротеиназ. В результате гиалуроновая кислота препятствует разрушению хряща и способствует регенерации хондроцитов [13, 14].

Целесообразность и клиническая эффективность использования препаратов гиалуроновой кислоты остаются предметом дискуссий. В частности, обсуждается метаанализ, который показывает эффективность всего на уровне 0,34 (0,22–0,46), однако подкупает продолжительность позитивного действия на протяжении 6 мес [15], что делает возможность использования данного вида терапии чрезвычайно перспективной. Значительный эффект, по данным разных авторов, определяется между 5-й и 13-й неделями после введения, но клиническое улучшение определяется также через 14–26 нед, а у некоторых пациентов и дольше [16, 17].

Применение препаратов гиалуроновой кислоты обеспечивает отсрочку потребности в эндопротезировании сустава [18, 19], они оказывают анальгетический эффект, сходный с таковым нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [20]; все это делает данную группу препаратов уникальной. По мнению авторитетных экспертов, наибольший эффект препаратов гиалуроновой кислоты отмечается при назначении их в ранней стадии ОА, но он присутствует и в поздней стадии заболевания, когда невозможно провести хирургическое вмешательство [14].

В последнее время в Российской Федерации проводится государственная политика, направленная на импортозамещение лекарственных препаратов [21–23]. Учитывая широкую распространенность ОА, возникает обоснованная необходимость обеспечения пациентов отечественными лекарствами. К числу отечественных препаратов гиалуроновой кислоты относится ИНТРАДЖЕКТ®, который производится путем бактериальной ферментации в соответствии со стандартами качества MDD, ISO и GMP, не содержит животных белков и за счет этого обеспечивает низкую опасность аллергических реакций. Молекулярная масса препарата составляет 2,2 мДа, что соответствует классу препаратов со средней молекулярной массой [24]. Вы-

пускается в предзаполненных шприцах в виде 1% раствора натриевой соли гиалуроновой кислоты по 2 мл.

Сегодня имеется достаточный опыт применения данного лекарственного препарата в практике врачей-ревматологов. Предлагаем собственные клинические наблюдения трех амбулаторных пациенток разного возраста (63 года, 45 лет и 78 лет) с диагнозом «остеоартрит коленного сустава II–III стадии по Келлгрэну». До введения препарата всем пациенткам выполнена рентгенография коленных суставов.

Всем пациенткам проводилась оценка выраженности боли при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и УЗИ (с оценкой васкуляризации синовиальной оболочки, наличия выпота в полости сустава и толщины гиалинового хряща на мышелках бедренных костей по передней и задней поверхности) до введения, а также через 12 и 24 нед после введения препарата.

Согласно клиническим рекомендациям по ОА Ассоциации ревматологов России, препарат вводился внутрисуставно при отсутствии вторичного синовита. Ранее препараты гиалуроновой кислоты у данных пациенток не применялись.

В целом стоит отметить, что переносимость препарата хорошая, отмечались незначительные болевые ощущения в месте инъекции в течение 1–2 ч после введения, не требующие приема анальгетиков (НПВП); вторичного синовита не отмечалось.

Пациентка Л.Р., 63 лет. Обратилась с жалобами на боли в коленных суставах, преимущественно справа, при длительной ходьбе, усиливающиеся при спуске по лестнице, «стартовые боли» в утренние часы, деформацию левого коленного сустава и болезненность в области «гусиной лапки»; частое использование НПВП, что вызывало боли в эпигастрии и нестабильность артериального давления.

Из анамнеза установлено, что данные жалобы возникают у больной в течение 10 лет, с тенденцией к ухудшению: в течение последних 3 лет отмечается развитие варусной деформации левого коленного сустава; факта травмы суставов нет; ранее внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты не проводилось, принимала хондроитин + глюкозамин курсами по 6 мес, с трехмесячным перерывом в течение 5 лет и частым приемом НПВП (мелоксикам), особенно после физических нагрузок. Работала бухгалтером, регулярно занимается лечебной физкультурой, отмечает физические нагрузки в течение длительного времени — работа на дачном участке.

При объективном обследовании: рост — 156 см, масса тела — 63 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 25,8 кг/м². Выявляются комбинированное плоскостопие, hallus valgus; умеренная варусная деформация левого коленного сустава (рис. 1); движения в полном объеме; болезненность при сгибании и разгибании, особенно слева; болезненность при пальпации в области «гусиной лапки» слева, крепитация в коленных суставах; признаков синовита нет.

При рентгенографии коленных суставов определяется двусторонний



Рис. 1. Внешний вид коленных суставов больной Л.Р.

гонартроз, справа — II стадии, слева — II–III стадии по Келлгрену (рис. 2).

Принято решение о введении препарата гиалуроновой кислоты ИНТРАДЖЕКТ®, также рекомендовано ношение супинаторов, ортеза на правый коленный сустав, продолжение терапии комбинированным препаратом хондроитина + глюкозамина. Препарат вводился в оба коленных сустава по 2 мл с интервалом в 1 нед 3 раза. Выраженность

боли по ВАШ перед инъекцией — 60 мм, на 12-й неделе — 30 мм, на 24-й неделе — 10–20 мм.

Показательны данные УЗИ. До инъекций в полости коленных суставов следы синовиальной жидкости, синовиальная оболочка — 1 мм (норма — 3 мм), ЦДК — «0», остеофиты на краях мыщелков бедренной и большеберцовых костей — до 3 мм, сужение суставной щели — медиально до 3 мм (норма — 5 мм). Гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный–латеральный) в передних и задних отделах — от 1,54 до 1,96 мм (норма — 3,5–4,0 мм), признаки теносиновита полуперепончатой мышцы, бурсит «гусиной лапки» (справа — 4,5 мм, слева — 5,0 мм), киста Бейкера справа, слева — нет (рис. 3, а).

На 12-й неделе синовиальной жидкости в полости коленных суставов нет, синовиальная оболочка — 1,5 мм, ЦДК — «0», признаков воспаления сухожильно-связочного аппарата, кист Бейкера — нет. Гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный–латеральный) в передних и задних отделах — от 1,58 до 1,9 мм, на 24-й неделе — 1,6–2,09 мм (норма — 3,5–4,0 мм; рис. 3, б).

Пациентка Б.М., 45 лет, имеющая так называемый синдром офисного колена — вариант раннего ОА у людей, ведущих сидячий, малоподвижный образ жизни.

Обратилась с жалобами на боли в коленных суставах — «стартовые», возникающие утром и днем после длительного положения сидя; при ходьбе, особенно по лестнице, проходящие в покое самостоятельно; иногда вечером больная применяла местно НПВП (гели).

Из анамнеза установлено, что в течение последних 10 лет (с 35-летнего возраста) работает менеджером по 12 ч в день, сидя за компьютером, в юности занималась профессионально спортивными танцами, отмечала боли в стопах после интенсивных тренировок, однако факт травмы отрицает. Повышение массы тела с 20 лет постепенно, к настоящему времени прибавка составила 40 кг. У бабушки и мамы пациентки — ОА коленных суставов и повышенная масса тела.

Боли в коленных суставах стали беспокоить с 39 лет, с нарастанием их интенсивности к 45 годам, когда впервые обратилась на прием к ревматологу. Медикаментозного лечения не получала, самостоятельно применяла местно гели с НПВП и с хондроитином.



Рис. 2. Рентгенограммы коленных суставов больной Л.Р. в прямой (а) и боковой (б) проекциях

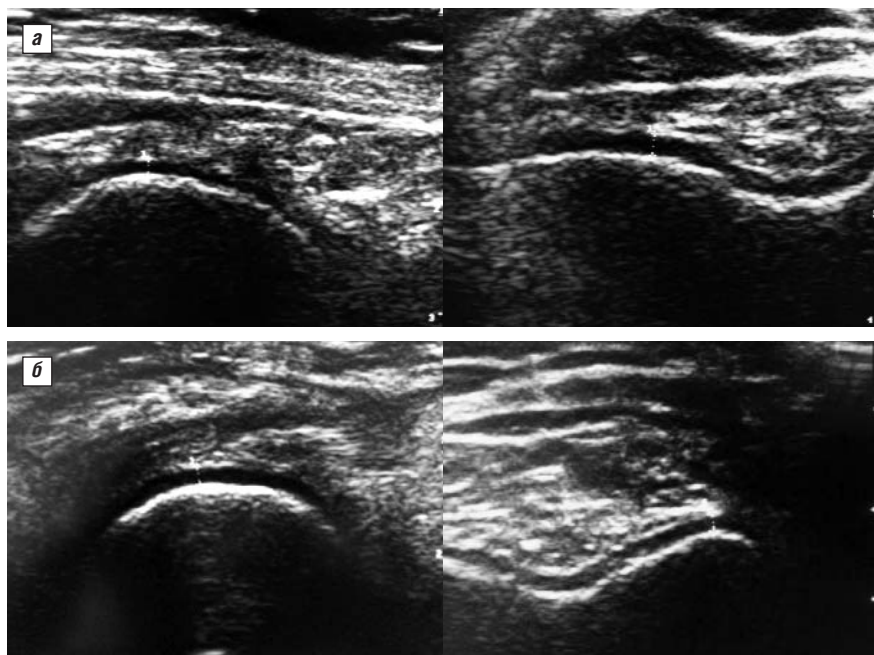


Рис. 3. Данные УЗИ коленных суставов больной Л.Р.: а — до лечения; б — через 24 нед после начала лечения

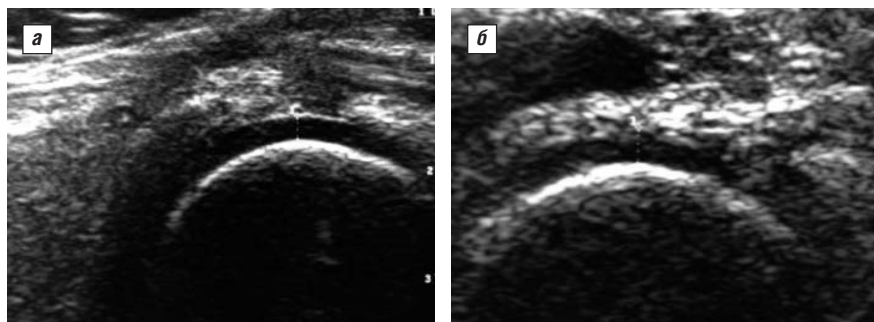


Рис. 4. Данные УЗИ коленных суставов больной Б.М.: а — до лечения, б — через 24 нед после начала лечения

При объективном исследовании: рост 164 см, масса тела — 101 кг, ИМТ — 37,55 кг/м², поперечное плоскостопие, формирующийся hallus valgus, коленные суставы не деформированы, периартикулярная пальпация безболезненна, незначительная крепитация в коленных суставах, движения выполняет в полном объеме, умеренная болезненность при сгибании, признаков синовита нет.

При рентгенографии коленных суставов определяется двусторонний гонартроз, справа — I–II стадии, слева — I–II стадии по Келлгрену.

Рекомендовано введение препарата гиалуроновой кислоты ИНТРАДЖЕКТ®, а также ношение супинаторов. Препарат вводился по аналогичной схеме по 2 мл с интервалом в 1 нед, 3 раза. Был достигнут хороший клинический эффект. Выраженность боли по ВАШ перед инъекцией — 40 мм, на 12-й неделе — 20 мм, на 24-й неделе — 0 мм.

Данные УЗИ: до инъекций в полости коленных суставов слева — 3 мм, справа — 4,5 мм, синовиальная оболочка — 2 мм (норма — 3 мм), ЦДК — «0». Остеофиты на краях мыщелков бедренной и большеберцовых костей — до 1,0 мм, сужение суставной щели — медиально до 4 мм (норма — 5,0 мм), гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный—латеральный) в передних и задних отделах — от 2,37 до 2,4 мм (норма — 3,5–4,0), признаки теносиновита полуперепончатой мышцы, бурсит «гусиной лапки» (справа — 4,5 мм, слева — 5,0 мм; рис. 4, а). На 12-й неделе гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный—латеральный) в передних и задних отделах — от 2,4 до 2,43 мм, на 24-й неделе — 2,4–2,8 (норма — 3,5–4,0), признаков воспаления сухожильно-связочного аппарата и кист Бейкера не определяется (рис. 4, б).

Пациентка А.М., 80 лет. Поступила с жалобами на боли в коленных суставах, преимущественно слева, в ночное время — при перемене положения тела, «стартовые» боли, возникающие утром и днем после отдыха; при ходьбе, особенно по лестнице (при спуске и подъеме), невозможность без боли пройти более 200 м, уменьшение боли в покое, «хруст» в суставах; самостоятельно принимает НПВП (диклофенак, ибупрофен) и парацетамол, местно — преимущественно фитогели и мази.

Из анамнеза удалось выяснить, что страдает ОА коленных суставов в течение последних 30 лет, с тенденцией к ухудшению около 5 лет, имеет коморбидный фон (сердечно-сосудистая патология — гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца; установлен кардиостимулятор; бронхиальная астма; варикозная болезнь нижних конечностей и рецидивирующие тромбозы в анамнезе), что не позволяет провести оперативное лечение ОА левого коленного сустава. Прием НПВП в режиме «по требованию» без значимого улучшения, при дли-

тельном применении — боли в эпигастрии, при обострении суставного синдрома — повышение артериального давления. К ревматологу ранее не обращалась, консультирована терапевтом (рекомендованы перечисленные препараты, без учета возраста и коморбидного фона пациентки), травматологом-ортопедом предложено только оперативное лечение — эндопротезирование левого коленного сустава.

При объективном исследовании: рост — 156 см, масса тела — 54 кг, ИМТ — 22,19 кг/м², комбинированное плоскостопие, коленные суставы не деформированы (рис. 5, а), периартикулярная пальпация незначительно болезненна в области «гусиной лапки» обоих коленных суставов, незначительная крепитация в коленных суставах, движения выполняет в полном объеме, болезненность при сгибании, признаков синовита нет.

При рентгенографии коленных суставов определяется двусторонний гонартроз, справа — II–III стадии, слева — II–III стадии по Келлгрену (рис. 5, б).

Назначено внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты ИНТРАДЖЕКТ®, также рекомендовано ношение ортезов на оба коленных сустава. Препарат вводился в оба коленных сустава по 2 мл с интервалом в 1 нед 3 раза. Выраженность боли по ВАШ перед инъекцией — 40 мм, на 12-й неделе — 20 мм, на 24-й неделе — 12 мм.



Рис. 5. Внешний вид (а) и рентгенограмма (б) коленных суставов больной А.М. в прямой проекции

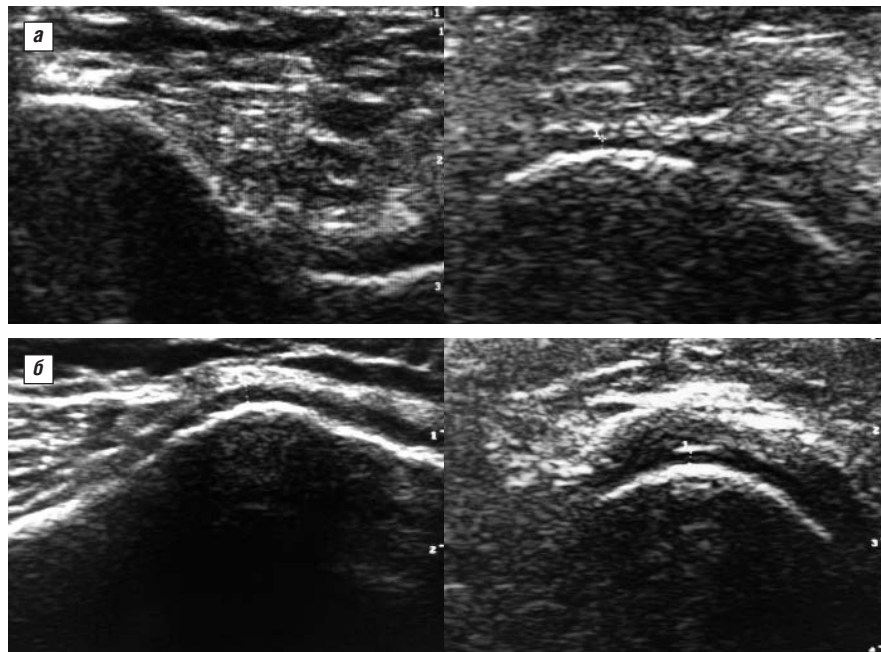


Рис. 6. Данные УЗИ коленных суставов больной А.М.: а — до лечения, б — через 24 нед после начала лечения

По данным УЗИ коленных суставов: синовиальная жидкость слева — 5,0 мм, справа — 3,5 мм, синовиальная оболочка — 3 мм, ЦДК — «0». Остеофиты на краях мыщелков бедренной и большеберцовых костей — до 3,0 мм, сужение суставной щели — медиально до 2 мм (норма — 5,0 мм). Гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный—латеральный) в передних и задних отделах — от 0,9 до 1,09 мм (норма 3,5—4,0 мм). Бурсит «гусиной лапки» (справа — 5,0 мм, слева — 6,0 мм). Киста Бейкера справа (рис. 6, а). Через 12 нед — толщина гиалинового хряща в аналогичных зонах от 0,9 до 1,2 мм, а через 24 нед — 1,04—1,43 мм (рис. 6, б).

Во всех трех наблюдениях отмечены позитивная клиническая динамика выраженности боли, улучшение функционального состояния пациентов, а также увеличение толщины гиалинового хряща коленных суставов на фоне введения препарата гиалуроновой кислоты ИНТРАДЖЕКТ®.

Таким образом, препараты гиалуроновой кислоты являются одним из наиболее распространенных клас-

сов препаратов, применяющихся в терапии ОА. Их медицинская эффективность продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях, а также нашла подтверждение в практической деятельности специалистов, занимающихся вопросами ревматологии. Наряду с применением зарубежных растворов гиалуроновой кислоты отечественные ревматологи получили возможность использовать качественные российские аналоги, к числу которых относится препарат ИНТРАДЖЕКТ®.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимодействиях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
2. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):266–70 [Balabanova RM, Dubinina TV, Erdes SF. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):266–70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-266-270
3. Калягин АН, Казанцева НЮ, Горяев ЮА. Динамика заболеваемости остеоартрозом в г. Иркутске. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2005;(7):187–90 [Kalyagin AN, Kazantseva NYu, Goryaev YuA. Morbidity dynamics of osteoarthritis in Irkutsk. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. 2005;7:187–90 (In Russ.)].
4. Петрунько ИЛ, Меньшикова ЛВ. Остеоартроз: инвалидность у лиц трудоспособного возраста в Иркутской области. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;90(7):204–6 [Petrunko IL, Men'shikova LV. Physical inability at osteoarthritis at persons of able-bodied age in Irkutsk area. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009;90(7):204–6 (In Russ.)].
5. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis — a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1697–707. doi: 10.1002/art.34453
6. Сидорова ГВ, Лебедев ВФ, Монастырев ВВ и др. Влияние образа жизни на возникновение остеоартроза. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;90(7):188–90 [Sidorova GV, Lebedev VF, Monastirev VV, et al. Influence of way of life on rise of osteoarthritis. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009;90(7):188–90 (In Russ.)].
7. Анкудинов АС. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе. Современные проблемы ревматологии. 2013;5(5):22–31 [Ankudinov AS. Problems cardiovascular comorbidity in osteoarthritis. *Sovremennye Problemy Revmatologii = Modern Problems of Rheumatology*. 2013;5(5):22–31 (In Russ.)].
8. Анкудинов АС, Калягин АН. Иммуномодулирующие цитокины при хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с остеоартрозом коленных суставов. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015;137(6):109–12 [Ankudinov AS, Kalyagin AN. Immunomodulatory cytokines in chronic heart failure associated with knee osteoarthritis. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;137(6):109–12 (In Russ.)].
9. Conaghan PG. Osteoarthritis in 2012: parallel evolution of OA phenotypes and therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Feb;9(2):68–70. doi: 10.1038/nrrheum.2012.225. Epub 2013 Jan 8.
10. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003
11. Чичасова НВ, Имамединова ГР. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты. Современная ревматология. 2015;9(4):37–43 [Chichasova NV, Imamedinova GR. The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):37–43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-37-43
12. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
13. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):439–45 [Anikin SG, Alekseeva LI. Use of hyaluronic acid preparations for knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):439–45 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1257

14. Олюнин ЮА. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;10(2):64-9 [Olyunin YA. Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):64-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-64-69
15. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014
16. Олюнин ЮА. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015;9(1):78-83 [Olyunin YA. Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):78-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-78-83
17. Злобина ТИ, Калягин АН, Антипова ОВ и др. Оценка эффективности остенила в лечении остеоартроза коленного сустава. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005;(7):41-4 [Zlobina TI, Kalyagin AN, Antipova OV, et al. Morbidity dynamics of osteoarthritis in Irkutsk. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra VSNC SO RAMN*. 2005;(7):41-4 (In Russ.)].
18. Алексеева ЛИ. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике. Практическая медицина. 2015;2(3):77-83 [Alekseeva LI. New approaches to treatment of patients with osteoarthritis in actual clinical practice. *Prakticheskaya Meditsina*. 2015;2(3):77-83 (In Russ.)].
19. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2014;8(3):73-6 [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):73-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-73-76
20. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:593-99. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002
21. Еменекова АА, Демьянец АВ, Хачин СВ. Импортозамещение в отраслях экономики (на примере медицинской промышленности). Производственный менеджмент: теория, методология, практика. 2016;(6):185-9 [Emenekova AA, Dem'yanets AV, Khachin SV. Import substitution in the economy (on the example of the medical industry). *Proizvodstvennyj Menedzhment: Teorija, Metodologija, Praktika*. 2016;(6):185-9 (In Russ.)].
22. Дзанаева АВ, Омеляновский ВВ, Кагермазова СА. Принципы импортозамещения лекарственных препаратов. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015;8(2):38-42 [Dzaneva AV, Omel'yanovskii VV, Kagermazova SA. Principles of import substitution regarding drugs. *Farmakojekonomika. Sovremennaja Farmakojekonomika i Farmakojepidemiologija*. 2015;8(2):38-42 (In Russ.)].
23. Ростова НБ, Порсева НЮ. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая регламентация: много вопросов без ответов. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013;117(2):75-8 [Rostova NB, Porseva NY. The order of prescription, and release of the drugs. The present regulation: many questions without answers. *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)* = *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;117(2):75-8 (In Russ.)].
24. Страхов МА, Скороглядов АВ, Костив ИМ и др. Использование низкомолекулярных препаратов связанной гиалуроновой кислоты у спортсменов с болевым синдромом внесуставной локализации. Поликлиника. 2013;2-1:54-60. [Strakhov MA, Skoroglyadov AV, Kostiv IM, et al. The use of low molecular weight drugs linked hyaluronic acid in athletes with extra-articular pain localization. *Polyklinika*. 2013;2-1:54-60 (In Russ.)].

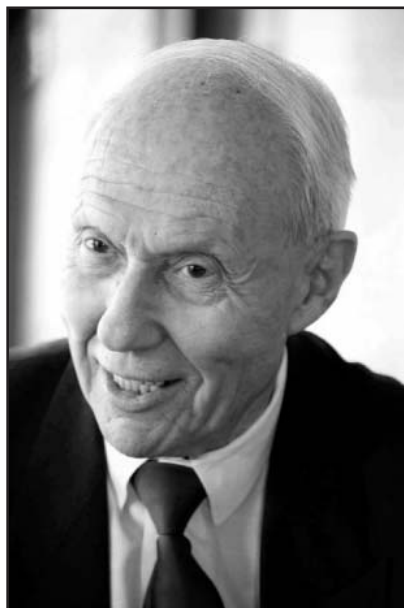
**Ответы на вопросы к лекции
Е.Л. Насонова
«Фармакотерапия ревматоидного артрита:
руссские и международные
рекомендации»**

(с. 571):

- 1 – Б
- 2 – В
- 3 – Д
- 4 – Е
- 5 – Б
- 6 – В
- 7 – В
- 8 – В

Александр Борисович Зборовский

29 июня 1929 – 22 октября 2016



22 октября 2016 г. ушел из жизни Александр Борисович Зборовский, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, военно-полевой терапии с курсом клинической ревматологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный деятель науки РСФСР, почетный профессор Нижегородской государственной медицинской академии (2001) и Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (2004).

Александр Борисович — один из основателей российской научной школы ревматологов — внес существенный вклад в развитие отечественной медицинской науки. Его судьба неразрывно связана с историей становления Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии, бессменным директором которого он был с момента открытия в 1968 г. в Волгограде Проблемной научно-исследовательской ревматологической лаборатории Минздрава СССР до 2009 г.

Основные научные направления исследований А.Б. Зборовского посвящены вопросам кардиологии, гастроэнтерологии, аллергологии, но главный акцент в его научной и врачебной деятельности был сделан на разработку методов ранней диагностики, лечения и профилактики ревматических болезней.

А.Б. Зборовским описаны различные варианты клинического течения ревматических заболеваний, разработан комплекс клинико-инструментальных и иммуно-биохимических методов для ранней

и дифференциальной диагностики ревматизма, болезней суставов и диффузных заболеваний соединительной ткани. Предложены и внедрены в клиническую практику оригинальные методы изучения иммунного ответа ревматологических больных на антигены коллагенов различных типов, сократительные и регуляторные белки миокарда. Под руководством А.Б. Зборовского осуществлялась разработка энзимных методов диагностики ревматических заболеваний, что позволяло не только улучшить их диагностику, но и существенно расширить сведения о метаболических нарушениях при ревматических болезнях. Под руководством и при участии Александра Борисовича планировались и проводились клинико-иммунно-биохимические исследования при заболеваниях внесуставных мягких тканей, на основе которых разработаны оригинальные методы диагностики и новые подходы к патогенетической терапии этих болезней.

А.Б. Зборовский внес существенный вклад в изучение взаимоотношений между прооксидантной и антиоксидантной системами и их роли в возникновении и развитии ревматических болезней, обосновал и внедрил в клиническую практику различные методы антиоксидантной терапии.

Выдающийся врач-терапевт, ревматолог, ученый, педагог и общественный деятель, Александр Борисович Зборовский всей своей жизнью, многолетней неустанной работой подавал яркий пример служения людям. Сочетание лучших человеческих качеств, гуманизма, широты и смелости научной мысли, энциклопедической образованности, опыта

умелого организатора науки и здравоохранения, неиссякаемой энергии, целеустремленности и оптимизма стало залогом успешной многогранной деятельности Александра Борисовича.

А.Б. Зборовский внес существенный вклад не только в развитие отечественной медицинской науки, но и в подготовку высококвалифицированных научно-педагогических кадров. Под его руководством подготовлено 18 докторских и 129 кандидатских диссертаций. Многие из учеников академика Зборовского работают доцентами и заведующими кафедрами в Волгоградском государственном медицинском университете и в высших учебных заведениях других городов России, СНГ и дальнего зарубежья. Ему принадлежат 903 печатные работы, 17 монографий, 18 патентов и авторских свидетельств на изобретения. Под его редакцией издано 25 тематических научных сборников, ряд методических разработок по вопросам внутренних болезней.

Будучи прекрасным профессионалом — врачом-клиницистом, Александр Борисович щедро делился богатым клиническим опытом с молодыми коллегами. Под его руководством и при его участии проводились декадни и конференции для практических врачей в Волгограде и области, а также во многих регионах Российской Федерации.

А.Б. Зборовский в течение ряда лет был членом Президиума Российской академии медицинских наук, членом Бюро Отделения клинической медицины РАМН, Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, президиума Российской ассоциации ревматологов и правления Российского общества терапевтов, членом редакционных советов центральных медицинских журналов России и Украины.

В течение многих лет А.Б. Зборовский был вице-президентом Европейского комитета ревматоло-

гов по публикациям и образованию, членом редакционной коллегии европейского журнала ревматологов «Бюллетень EULAR», почетным членом ревматологических лиг Германии и Чехословакии, Международного общества имени Пуркинью, почетным членом Российского общества терапевтов и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

Многогранная деятельность А.Б. Зборовского отмечена медалью «За доблестный труд» (1970), орденом Трудового Красного Знамени (1990), орденом Почета (1995), орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (1999), медалью имени С.П. Боткина, серебряной медалью имени И.П. Павлова, серебряной медалью ВДНХ СССР, золотой медалью Международной лиги ревматологов и золотой медалью имени Теодора Бругша Координационного комитета Совета медицинских научных обществ Германии. Международные биографические центры США и Англии избрали А.Б. Зборовского членом «Ордена международного сообщества» (1994), признали его «Влиятельным лидером XX века» (1994) и «Человеком года» (1997). За особые заслуги в развитии медицинской науки, профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний Академия медицинских наук Украины наградила А.Б. Зборовского золотой медалью имени академика Н.Д. Стражко (2001), Днепропетровская медицинская академия — памятной медалью имени профессора В.Н. Дзяка и дипломом (2001), он был избран почетным членом Национальной лиги и Правления ревматологов Украины (2001).

Сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» выражают самые глубокие и искренние соболезнования родным и близким Александра Борисовича и скорбят вместе с ними о невозполнимой утрате.



Уважаемые коллеги!

**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»**

**Приглашает вас на VII Съезд ревматологов России,
который состоится 26–28 апреля 2017 г.**

Программа Съезда будет охватывать клинические аспекты практически всего спектра ревматических заболеваний, достижения в их диагностике и лечении, новые направления научных исследований, применение новых, передовых технологий в ревматологии.

Для достижения поставленных задач планируется проведение многочисленных пленарных лекций и заседаний, научных симпозиумов, круглых столов, мастер-классов.

Прием тезисов с 1.12.2016 по 1.02.2017.

Место проведения: Москва, Ленинский проспект, 32А,
новое здание Президиума РАН.

Оргкомитет: 115522, Москва, Каширское ш., 34А.

Тел/факс: 8 (499) 614-44-56 или 8 (499) 614-44-86

sokrat@irramn.ru или nauka@irramn.ru