

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2014 (52) 3

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

## Главный редактор

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

## Заместитель главного редактора

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

## Ответственный секретарь

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

## Научный редактор

**Ю.А. Олюнин** — д.м.н., Москва, Россия

## Editor-in-Chief

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

## Deputy Editor-in-Chief

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

## Executive secretary

**V.N. Amirdzhanova** — DM, Moscow, Russia

## Science Editor

**Yu.A. Olyunin** — DM, Moscow, Russia

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

## Иностранные члены редколлегии:

**Т. Бардин** — профессор, Париж, Франция

**Н. Дамьянов** — профессор, Белград, Сербия

**Дж.С. Смолен** — профессор, Вена, Австрия

**Е. Файст** — ассистент профессора, Берлин, Германия

**М. Кутоло** — профессор, Генуя, Италия

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

## EDITORIAL BOARD:

**Z.S. Alekberova** — 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** — Professor, 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

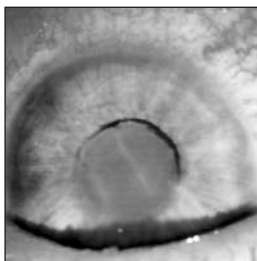
**N. Damianov** — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

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

**E. Feist** — Professor Assistant, Berlin, Germany

**M. Cutolo** — Professor of Medicine, Genoa, Italy

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



**Фото на обложке:**

Дубинина Т.В.,  
Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф.  
«HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения».

Перикорнеальное инъекционное и выпот фибрина в области зрачка (наблюдение И.Ю. Разумовой, А.А. Годзенко)

**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. Лила, 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  
А.И. Сперанский, Москва, Россия  
Т.М. Черных, Воронеж, Россия  
Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия  
С.С. Якушин, Рязань, Россия

**EDITORIAL BOARD:**

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

Издательская группа АРР:  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а  
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.rsp-j.ru>  
<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,  
2014;52(3):243–356  
© ФГБУ «НИИР» РАМН

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»  
Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»  
Тираж — 3000 экз.

Подписной индекс в агентстве «Роспечат»  
36 896

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ

Перспективные направления терапии остеоартроза .....	247
<i>Алексеева Л.И., Зайцева Е.М.</i>	

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Стратегия «Лечение до достижения цели» при спондилоартритах .....	251
<i>Эрдес Ш. Ф.</i>	

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) .....	254
<i>Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л.</i>	

Мониторинг терапии ритуксимабом больных ревматоидным артритом посредством анализа экспрессии генов в периферической крови .....	263
<i>Четина Е.В., Пиванова А.В., Кузьянц К.Х., Девятайкина А.Ю., Лукина Г.В., Самаркина Е.Ю., Алексанкин А.П., Александрова Е.Н.</i>	

Динамика частоты сердечных сокращений, показателей вариабельности ритма сердца и величины интервала Q–T у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом .....	270
<i>Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.</i>	

Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений в легких при ревматоидном артрите .....	277
<i>Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Никонорова Н.О., Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.</i>	

Коморбидность при ревматоидном артрите .....	283
<i>Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимовна Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В.</i>	

Изменение активности, функционального класса и подвижности позвоночника при анкилозирующем спондилите на фоне терапии различными фармакологическими средствами .....	290
<i>Иванова М., Стоилов Р., Раденска-Лоповок С.Г., Манолова И.</i>	

Значение артрита периферических суставов в клинической картине анкилозирующего спондилита .....	295
<i>Эрдес Ш.Ф., Волнухин Е.В.</i>	

Качество жизни больных подагрой мужчин: есть ли отличия от популяции? Результаты сравнительного исследования .....	300
<i>Мукагова М.В., Барскова В.Г., Елисеев М.С.</i>	

## ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения .....	304
<i>Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Эрдес Ш.Ф.</i>	

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки .....	311
<i>Насонов Е.Л., Соловьев С.К.</i>	

## ОБЗОР

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы .....	322
<i>Белов Б.С.</i>	

Социальное бремя ревматоидного артрита .....	331
<i>Зинчук И.Ю., Амрджанова В.Н.</i>	

## ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Приверженность лечению больных остеопорозом в реальной клинической практике .....	336
<i>Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Добровольская О.В.</i>	

Опыт использования препарата «Кармолис» (гель для наружного применения) у пациентов с гонартрозом .....	342
<i>Заводовский Б.В., Мозговая Е.Э., Ахвердян Ю.Р., Зборовская И.А.</i>	

## ИНФОРМАЦИЯ

Проблемы спондилоартритов в материалах Конгресса EULAR-2013 (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.) .....	347
<i>Эрдес Ш.</i>	

Стартовое рабочее совещание «Российский регистр пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами» (28 апреля 2014 г., Москва) .....	355
---	-----

# C O N T E N T S

## EDITORIAL

- Perspective directions of osteoarthritis therapy ..... 247  
*Alekseeva L.I., Zaitseva E.M.*

## INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- «Treat-to-target» (T2T) strategy in spondyloarthritis ..... 251  
*Erdes Sh.F.*

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab  
in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study) ..... 254  
*Avdeeva A.S., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Nasonov E.L.*
- Rituximab therapy monitoring in patients with rheumatoid arthritis through peripheral blood gene expression analysis ..... 263  
*Chetina E.V., Pivanova A.V., Kuzikyants K.Kh., Devyataikina A.Yu.,  
Lukina G.V., Samarkina E.Yu., Aleksankin A.P., Aleksandrova E.N.*
- Changes in heart rate, heart rate variability and QT interval in women with rheumatoid arthritis during rituximab treatment ..... 270  
*Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimova E.V., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L.*
- Comparative clinical, laboratory, and instrumental evaluation of interstitial lung changes in rheumatoid arthritis ..... 277  
*Bestaev D.V., Bozhyeva L.A., Nikonorova N.O., Glukhova S.I., Karateev D.E., Nasonov E.L.*
- Comorbidity in rheumatoid arthritis ..... 283  
*Panafidina T.A., Kondratyeva L.V., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Popkova T.V.*
- Change of activity, functional class, and spinal mobility in ankylosing spondylitis during therapy with different pharmacological agents . . . . . 290  
*Ivanova M., Stoilov R., Radenska-Lopovok S.G., Manolova I.*
- Significance of peripheral arthritis in ankylosing spondylitis ..... 295  
*Erdes Sh.F., Volnukhin E.V.*
- Quality of life of male gouty patients: Are there differences from the population? Results of a comparative study ..... 300  
*Mukagova M.V., Barskova V.G., Eliseev M.S.*

## CONTINUOUS POSTGRADUATE TRAINING PROGRAM FOR PHYSICIANS

- HLA-B27-associated uveitis: Epidemiology, clinical picture, and complications ..... 304  
*Dubinina T.V., Demina A.B., Erdes Sh.F.*

## PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21<sup>st</sup> CENTURY

- Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus ..... 311  
*Nasonov E.L., Solovyev S.K.*

## REVIEW

- Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: Relevance and prospects ..... 322  
*Belov B.S.*
- Social burden of rheumatoid arthritis ..... 331  
*Zinchuk I.Yu., Amirdzhanova V.N.*

## PROBLEMS OF CLINICAL RHEUMATOLOGY

- Treatment adherence in patients with osteoporosis in daily clinical practice ..... 336  
*Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Dobrovolskaya O.V.*
- Experience in using Carmolis topical gel in patients with gonarthrosis ..... 342  
*Zavodovsky B.V., Mozgovaya E.E., Akhverdyan Yu.R., Zborovskaya I.A.*

## INFORMATION

- Problems of spondyloarthritis in the proceedings of the EULAR-2013 Congress (Madrid, 12–15 June 2013) ..... 347  
*Erdes Sh.F.*
- Starting working meeting on «Russian Register of Patients with ANCA-Associated Systemic Vasculitis» (28 April, 2014, Moscow) ..... 355

# Перспективные направления терапии остеоартроза

Алексеева Л.И., Зайцева Е.М.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; [alekseeva@iramn.ru](mailto:alekseeva@iramn.ru)

Contact: Lyudmila Alekseeva; [alekseeva@iramn.ru](mailto:alekseeva@iramn.ru)

Поступила 24.04.14

В статье обсуждаются новые механизмы патогенеза остеоартроза (ОА). Особое внимание уделено роли процессов ремоделирования субхондральной кости, медиаторам воспаления, костным морфогенным белкам и др. Эти данные могут иметь важное значение для разработки новых подходов к лечению ОА.

**Ключевые слова:** остеоартроз; субхондральная кость; цитокины.

**Для ссылки:** Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247–250.

## PERSPECTIVE DIRECTIONS OF OSTEOARTHRITIS THERAPY

Alekseeva L.I., Zaitseva E.M.

The paper discusses the new mechanisms of osteoarthritis (OA) pathogenesis. Particular emphasis is placed on the role of subchondral bone remodeling, inflammatory mediators, bone morphogenetic proteins, etc. These data may be of great importance for elaborating new approaches to OA treatment.

**Key words:** osteoarthrosis; subchondral bone; cytokines.

**For reference:** Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective lines of therapy for osteoarthrosis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):247–250.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-247-250>

Проблема остеоартроза (ОА) всегда привлекала внимание врачей и исследователей. Причиной тому не только широкое распространение заболевания и постоянное увеличение числа больных, но и многогранность патогенеза ОА. Несмотря на то что симптомы заболевания весьма типичны – боль в суставах и ограничение функциональной способности, – механизмы их развития крайне многообразны. Большая социальная значимость заболевания и возрастающие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных ОА заставляют по-новому взглянуть на патогенетические аспекты заболевания и альтернативные пути его терапии.

С момента начала изучения ОА знания о патогенезе заболевания претерпели значительную эволюцию – от представлений об ОА как о «возрастной» патологии, заключающейся в уменьшении толщины и объема суставного хряща, до признания факта, что данная нозология является комплексной, с вовлечением в патологический процесс всех структур сустава. Кроме того, появились сведения об иммунологических и генетических аспектах заболевания, а также об участии нейрогенных механизмов в формировании болевого синдрома.

Ряд исследований демонстрирует, что полиморфизм многих генов может быть связан с развитием ОА [1–3]. Но, по-видимому, это может иметь значение и для прогрессирования заболевания, а также обуславливать различия в его фенотипических вариантах. Известно, что далеко не всегда рентгенологические изменения, свойственные ОА и выявляющиеся у подавляющего числа пожилых людей, сопровождаются

развитием симптоматики ОА. В самом течении заболевания также наблюдаются значительные различия – встречается как изолированное поражение одного-двух суставов, так и генерализованный процесс. Различия в прогрессировании заболевания касаются не только скорости, но и характера поражения сустава – равномерного сужения суставной щели или сужения преимущественно в одном отделе. Кроме того, в последнее время некоторые авторы склонны выделять так называемый гипертрофический вариант ОА – с формированием массивных краевых остеофитов – и «атрофический» вариант, при котором рентгенологические изменения заключаются в основном в сужении суставной щели, без значительного роста остеофитов.

Таким образом, согласно современным представлениям ОА является результатом взаимодействия возрастных, гормональных, генетических и средовых факторов [4, 5].

Патогенетические звенья ОА широко представлены в литературе. Мы остановимся на некоторых из них, а именно – тех, изучение которых создает предпосылки к разработке новых лекарственных средств для лечения ОА. Одним из таких важных моментов является субхондральная кость (СХК). Во многих исследованиях, проводимых в последние десятилетия, было продемонстрировано, что развитие субхондрального остеосклероза и формирование остеофитов часто предшествуют первым изменениям в суставном хряще и последующему сужению суставной щели. В дальнейшем было показано, что нарушения архитектуры СХК могут способствовать прогрессированию ОА.



Изменения, формирующиеся в СХК при ОА, во многом обусловлены метаболическими нарушениями. Важную роль в ускорении метаболических процессов в СХК играет нарушение регуляции метаболизма костных клеток. Одна из причин этого – дефицит половых гормонов, приводящий к нарушению функционирования триады «остеопротегерин / рецептор, активирующий фактор транскрипции NFκB / лиганд этого рецептора» (OPG/RANK/RANKL), что проявляется повышением экспрессии RANKL стромальными клетками. RANKL, связываясь с RANK, экспрессируемым на предшественниках остеокластов, стимулирует их дифференцировку и функциональную активность зрелых клеток [6, 7]. При этом также снижается экспрессия антагониста RANK – OPG – стромальными клетками и остеобластами [8].

Одновременно с усилением костной резорбции происходит замедление костеобразования – уменьшение пролиферации остеобластов и их функциональной активности, вероятно, связанное со снижением продукции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) и трансформирующего фактора роста β (ТФРβ). Среди других механизмов рассматривается снижение уровня костного морфогенного белка человека (BMP7) – члена семейства ТФРβ [9], потенциально способного усиливать костеобразование. В то же время выявлено повышение содержания в СХК антагонистов BMP [10].

Следствием ускорения метаболических процессов в СХК являются неполноценная минерализация костной ткани и снижение ее биомеханических свойств [11, 12]. Но при ОА меняется не только архитектура СХК, наблюдаются изменение фенотипа и нарушение функции остеобластов и остеокластов [13, 14], продуцирующих различные цитокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, которые транспортируются в вышележащий хрящ и инициируют дегенерацию суставного хряща [15, 16]. Усиление локального синтеза интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактора некроза опухоли (ФНО) и ИЛ17 тоже способствует ускорению остеокластогенеза и костной резорбции [17, 18].

Описанные механизмы создали предпосылки для использования антиостеопоретических препаратов при ОА. В клинической практике делаются попытки использовать бисфосфонаты (БФ) и стронция ранелат (СР).

К основным механизмам действия БФ при ОА относятся:

- 1) ингибирование костной резорбции и усиление дифференциации остеобластов [19, 20];
- 2) улучшение биомеханических свойств кости;
- 3) ингибирование активности матриксных металлопротеиназ (ММП), особенно ММП1 и ММП3;
- 4) хондропротективный эффект, подтвержденный снижением уровня маркеров дегенерации суставного хряща, а также гистоморфометрически [21];
- 5) уменьшение сосудистой инвазии в зону кальцифицированного хряща;
- 6) замедление апоптоза хондроцитов.

Сходные механизмы характерны и для СР; он также ингибирует дифференцировку остеокластов и их функциональную активность посредством NFκB-пути [22], усиливает репликацию преостеобластов и активность функционирующих клеток, синтез коллагена I типа и минерализацию костного матрикса [23], может контролировать

дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток в остеобласты. Эффективность СР при ОА подтверждена рядом экспериментальных исследований. В работе D.G. Yu и соавт. [24], помимо влияния СР на процессы ремоделирования в СХК, отмечены замедление дегенерации суставного хряща и значимое уменьшение апоптоза хондроцитов. По данным лабораторных исследований, СР достоверно усиливает формирование хрящевого матрикса посредством увеличения синтеза высокомолекулярных протеогликанов [25].

Подробное изучение свойств антиостеопоретических препаратов позволило в последние годы рассматривать их применение для лечения ОА. Другие направления терапии продолжают активно изучаться.

Как уже было сказано выше, значительное место в патогенезе ОА отводится цитокинам. Наибольший интерес представляют ИЛ1 и ФНОα. Данные цитокины, продуцируемые активированными синовиоцитами, мононуклеарами и хондроцитами, регулируют экспрессию мРНК ММП. Хондроциты реагируют на выброс ИЛ1β снижением синтеза компонентов матрикса и усилением секреции ММП, способных вызывать дегенерацию хрящевой ткани. Важнейшую роль в поддержании воспаления и дегенерации коллагена II типа играют ММП3 и ММП13. Известно, что при ОА снижается содержание естественного ингибитора ИЛ1β – антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ra), что способствует усилению катаболического эффекта ИЛ1β на хрящевую ткань. Также установлено, что хондроциты при ОА экспрессируют значительно большее количество p55ФНОα-рецепторов, вследствие чего повышается чувствительность хрящевой ткани к воздействию ФНОα. Следовательно, указанные особенности могут быть точкой приложения лекарственных средств при ОА.

В настоящее время имеется опыт применения ингибиторов ИЛ1 в лечении ОА; в частности, использование рекомбинантного ИЛ1Ra в экспериментальной модели ОА у кроликов сопровождалось снижением транскрипции ММП3 в клетках синовиоцитов. Таким образом, модулирование активности ИЛ1 и ФНОα потенциально может быть эффективным направлением в лечении ОА [26]. Установлено существование генетических различий в уровне секреции цитокинов, которое обуславливает риск развития заболевания. Так, люди с высоким уровнем ИЛ1β и ИЛ1Ra, а также низким уровнем ИЛ10 имели повышенный риск развития ОА (отношение шансов составляло 3,3; 8,0 и 3,1 соответственно) [27], что может быть связано с полиморфизмом генов, кодирующих синтез цитокинов. Данная гипотеза была проверена в ходе недавнего исследования, в котором изучили полиморфизм *IL1RN* (гена, кодирующего секрецию ИЛ1Ra) у больных ОА. Идентифицирован вариант, достоверно ассоциирующийся с низкой биодоступностью ИЛ1β (которая определяется соотношением уровней ИЛ1β и ИЛ1Ra) и большим числом рентгенологически подтвержденных локализаций ОА. Полагают, что в нормальном хряще низкая биодоступность ИЛ1β для ИЛ1Ra (как результат генетической вариативности кластера гена ИЛ1) может стать причиной неэффективного восстановления поврежденной хрящевой ткани [28].

В других исследованиях изучался уровень экспрессии ядерного фактора активированных T-клеток (NFAT1), ИЛ1β и ФНОα у больных ОА. Оказалось, что

уровни экспрессии всех трех факторов были выше у больных ОА по сравнению с контролем. Кроме того, ИЛ1 $\beta$  индуцировал экспрессию NFAT1 в хондроцитах. Один из Ca<sup>2+</sup>-связывающих белков – кальцинейрин – дефосфорилирует NFAT1, что приводит к перемещению его в ядро, где он связывается с промоторными участками различных генов и регулирует их транскрипцию. Использование так называемых сайленсеров – белков, замедляющих транскрипцию генов путем взаимодействия с областью связывания фактора NFAT1, – приводило к снижению экспрессии ФНО $\alpha$ , ММП1, 3 и 9 хондроцитами. Таким образом, кальцинейрин – NFAT-ингибиторы могут в дальнейшем стать эффективными средствами в терапии ОА [29].

Помимо цитокинов, значительная часть работ посвящена исследованию ВМР. В последние годы получены данные, свидетельствующие о значительной роли этого семейства протеинов в патогенезе ОА. По данным мета-анализа проведенных исследований, выявлено наличие достоверной ассоциации между полиморфизмом (rs143383) гена *ВМР14* и ОА, выявленной в части анализируемых исследований [30]. В ходе изучения свойств семейства ВМР было обнаружено, что один из его представителей – остеогенный протеин 1, или ВМР7, – играет роль в восстановлении хряща. В литературе описан потенциальный анаболический эффект ВМР7 в отношении хрящевой ткани: способность стимулировать синтез компонентов матрикса без индуцирования гипертрофии и пролиферации хондроцитов, а также выступать в качестве антагониста различных катаболических медиаторов [31]. У больных ОА исследована связь между уровнем ВМР7 в синовиальной жидкости с возрастом, а также концентрацией антиоксидантов в сыворотке крови и маркеров метаболизма хряща (гиалуроновая кислота и кератансульфат) в синовиальной жидкости. Была выявлена значимая негативная корреляция ВМР7 с возрастом больных, что подтвердило значимую роль ВМР7 в старении и дегенерации хряща [32].

Способность ВМР7 восстанавливать хрящевую ткань *in vivo* была продемонстрирована в экспериментальных моделях ОА. В одной из них исследована эффективность внутрисуставного введения ВМР7 после повреждения ко-

ленного сустава (введение препарата проводилось в 1-й, 21-й или 90-й день после травмы). В коленных суставах, в которые ВМР7 вводился немедленно после травмы, зафиксированы гораздо меньшие повреждения суставного хряща, а также отсутствие прогрессирования в период наблюдения. При введении препарата через 3 нед после травмы отмечалось замедление прогрессирования хондропатии по сравнению с контролем, через 12 нед статистических различий с контролем выявлено не было. Таким образом, авторы указывают на то, что ВМР7 может быть использован в терапии ОА и иметь хондропротективный эффект, при условии раннего введения – в пределах 3–4 нед после травмы [33].

В нескольких исследованиях продемонстрирована важная роль сфинголипидов в поддержании гомеостаза хряща. Данные соединения, в большом количестве присутствующие в мембранах клеток нервной ткани, в отличие от обычных мембранных фосфолипидов, содержат в своем составе вместо глицерина аминокислотный спирт сфингозин. Было показано, что синтетические производные сфингозина – церамиды – обладают способностью ингибировать экспрессию ММП1, 3 и 13 хондроцитами и индуцировать их апоптоз [34].

Все описанные новые направления в терапии ОА требуют дальнейшего изучения. Часть результатов пока получена только в условиях *in vitro*. Однако изучение проблемы ОА и его терапевтического лечения продвигается значительными темпами, что позволяет надеяться на возможное внедрение в практику тех препаратов, которые в настоящее время находятся в стадии экспериментального исследования.

#### 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. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S39–44.
2. Mabuchi A, Ikeda T, Fukuda A, et al. Identification of sequence polymorphisms of the COMP (cartilage oligomeric matrix protein) gene and association study in osteoarthritis of the knee and hip joints. *J Hum Genet*. 2001;46(8):456–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s100380170045>.
3. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(3):581–603. DOI: 10.1016/j.rdc.2008.04.008.
4. Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M. Assessment of a genetic contribution to osteoarthritis of the hip: sibling study. *BMJ*. 2000;321(7270):1179–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7270.1179>.
5. Das SK, Farooqi A. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(4):657–75. DOI: 10.1016/j.berh.2008.07.002.
6. Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic-cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bonemass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(4):1566–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.4.1566>.
7. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997;390(6656):175–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/36593>.
8. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2000;15(1):2–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.2>.
9. Griffith DL, Keck PC, Sampath TK, et al. Three-dimensional structure of recombinant human osteogenic protein 1: structural paradigm for the transforming growth factor beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(2):878–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.2.878>.
10. Tardif G, Hum D, Pelletier JP, et al. Differential gene expression and regulation of the bone morphogenetic protein antagonists follistatin and gremlin in normal and osteoarthritic human chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2521–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20441>.
11. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of

- cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Mineral Res.* 1997;12(4):641–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.4.641>.
12. Bailey AJ, Mansell JP, Sims TJ, Banse X. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology.* 2004;41(3–4):349–58.
  13. Sanchez C, Deberg MA, BellahcPne A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):442–55. DOI: [10.1002/art.23159](http://dx.doi.org/10.1002/art.23159).
  14. Chan TF, Couchourel D, Abed E, et al. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. *J Bone Mineral Res.* 2011;26(7):1399–410. DOI: [10.1002/jbmr.358](http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.358).
  15. Lajeunesse D, Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(5):628–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200309000-00018>.
  16. 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;62(5):1349–60. DOI: [10.1002/art.27397](http://dx.doi.org/10.1002/art.27397).
  17. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21(2):115–37.
  18. Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss-revisited. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):231–9. DOI: [10.1002/jbmr.1500](http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1500).
  19. Yu X, Scholler J, Foget NT. Interaction between effects of parathyroid hormone and bisphosphonate on regulation of osteoclast activity by the osteoblast-like cell line UMR-106. *Bone.* 1996;19(4):339–45. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(96\)00184-6](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(96)00184-6).
  20. Reinholz GG, Gets B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res.* 2000;60(21):6001–7.
  21. Shirai T, Kobayashi M, Nishitani K, et al. Chondroprotective effect of alendronate in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2011;29(10):1572–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jor.21394>.
  22. Caudrillier A, Hurtel-Lemaire AS, Wattel A, et al. Strontium ranelate decreases RANKL-induced osteoclastic differentiation in vitro: involvement of the calcium sensing receptor. *Mol Pharmacol.* 2010;78(4):569–76. DOI: [10.1124/mol.109.063347](http://dx.doi.org/10.1124/mol.109.063347). Epub 2010 Jun 28.
  23. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol.* 2009;157(7):1291–300. DOI: [10.1111/j.1476-5381.2009.00305.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00305.x). Epub 2009 Jun 25.
  24. Yu DG, Ding HF, Mao YQ, et al. Strontium ranelate reduces cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in rat osteoarthritis model. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(3):1–10. DOI: [10.1038/aps.2012.167](http://dx.doi.org/10.1038/aps.2012.167). Epub 2013 Jan 21.
  25. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res.* 2001;16(2):299–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.2.299>.
  26. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology.* 2002;39(1–2):237–46.
  27. Riyazi N, Slagboom E, de Craen AJ, et al. Association of the risk of osteoarthritis with high innate production of interleukin-1 $\beta$  and low innate production of interleukin-10 ex vivo, upon lipopolysaccharide stimulation. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1443–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21014>.
  28. Meulenbelt I, Bos SD, Kloppenburg M. Interleukin-1 gene cluster variants with innate cytokine production profiles and osteoarthritis in subjects from the Genetics, Osteoarthritis and Progression Study. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1119–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27325>.
  29. Sun R, Zhang B, Chen L, Sun J. Role of nuclear factor of activated T cells 1 in the pathogenesis of osteoarthritis. *Exp Ther Med.* 2014 Jan;7(1):195–8. Epub 2013 Nov 7.
  30. Liu J, Cai W, Zhang H, et al. Rs143383 in the growth differentiation factor 5 (GDF5) gene significantly associated with osteoarthritis (OA) – a comprehensive meta-analysis. *Int J Med Sci.* 2013;10(3):312–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.5455>.
  31. Chubinskaya S, Frank BS, Michalska M, et al. Osteogenic protein 1 in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis: relationship with disease and levels of hyaluronan and antigenic keratan sulfate. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1947>. Epub 2006 Apr 28.
  32. Bhutia SC, Singh TA, Sherpa ML. Correlation of the osteogenic protein-1 (OP-1) with age, cartilage metabolic markers and antioxidants in the osteoarthritic patients of sikkim. *J Clin Diagn Res.* 2013 Aug;7(8):1565–7.
  33. Hurtig M, Chubinskaya S, Dickey J, Rueger D. BMP-7 protects against progression of cartilage degeneration after impact injury. *J Orthop Res.* 2009 May;27(5):602–11. DOI: [10.1002/jor.20787](http://dx.doi.org/10.1002/jor.20787).
  34. Sabatini M, Rolland G, Leonce S, et al. Effects of ceramide on apoptosis, proteoglycan degradation, and matrix metalloproteinase expression in rabbit articular cartilage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;267(1):438–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1999.1983>.



# Стратегия «Лечение до достижения цели» при спондилоартритах

Эрдес Ш.Ф.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Шандор Федорович Эрдес; [erdex@iramn.ru](mailto:erdex@iramn.ru)

**Contact:** Shandor Erdes; [erdex@iramn.ru](mailto:erdex@iramn.ru)

Поступила 11.02.14

В статье коротко представлены некоторые особенности разработки стратегии «Лечение до достижения цели» для спондилоартритов (СпА). Коротко описаны причины некоторых несоответствий между современной концепцией СпА и названием статьи, где представлена программа. Приведен полный русский перевод стратегии Т2Т при данном заболевании и отмечены основные сложности ее разработки. Показано, что главной целью терапии является достижение клинической ремиссии или низкой активности заболевания, однако окончательной дефиниции данного состояния еще нет.

**Ключевые слова:** стратегия «Лечение до достижения цели»; спондилоартриты; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит.

**Для ссылки:** Эрдес Ш.Ф. Стратегия «Лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):251–253.

## «TREAT-TO-TARGET» (T2T) STRATEGY IN SPONDYLOARTHRITIS

Erdes Sh.F.

The paper briefly presents some specific characteristics of development of a treat-to-target (T2T) strategy for spondyloarthritis (SA). The reasons for some inconsistencies between the current concept of SA and the name of the paper presenting the program are described shortly. A complete Russian translation of the T2T strategy for this disease is given and major problems in its development are outlined. The main goal of therapy is shown to achieve clinical remission or low disease activity; however, there has not yet been a final definition of this condition.

**Key words:** treat-to-target; spondyloarthritis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis.

**Reference:** Erdes ShF. «Treat-to-target» (T2T) strategy in spondyloarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):251–253.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-251-253>

Стратегия лечения до достижения цели (Т2Т – treat to target) уже получила широкое признание при диабете, артериальной гипертензии [1] и при наиболее распространенном воспалительном ревматическом заболевании – ревматоидном артрите [2]. В настоящее время предпринимаются активные попытки ее адаптации для других ревматических заболеваний [3].

Работа по созданию подобных рекомендаций для спондилоартритов (СпА) была начата в марте 2011 г., когда в Вене впервые собрался комитет для их разработки. Однако этот процесс сильно затянулся из-за ряда трудноразрешимых проблем. Во-первых, что особенно важно, к этому времени не был решен вопрос о нозологической однородности СпА, т. е. было непонятно, можно ли его рассматривать как одно заболевание, при котором объединенные под этим названием нозологические формы представляют собой варианты, связанные с клиническим полиморфизмом болезни, и, соответственно, просто ее клинические субъединицы, или все же они являются обособленными нозологическими формами. Этот вопрос и сейчас еще окончательно не решен [4]. С другой стороны, из-за многообразия клинических проявлений болезни (аксиальные изменения, периферический артрит, энтезит, дактилит, повышение острофазовых показателей, а также псориаз, увеит, воспалительные заболевания кишечника) очень сложно создать единый, удовлетворяющий всех, оценочный индекс, который позволил бы комплексно оценить многообразие ее проявлений, особенности течения и давал бы возможность мониторировать динамику указанных нарушений. Еще

одной немаловажной проблемой является отсутствие четкого определения ремиссии при СпА. Ведь известно, что процессы воспаления и прогрессирования болезни протекают не одновременно, а последовательно, т. е. после стихания воспаления в определенной области аксиального скелета начинается процесс пролиферации костной ткани – прогрессирование болезни. Соответственно, можно ли состояние, когда при практическом отсутствии воспаления происходит прогрессирование болезни, назвать ремиссией – большой вопрос.

Учитывая приведенные сложности, процесс разработки основанных на принципах Т2Т рекомендаций для СпА проходил сложно. Дополнительный диссонанс в этот процесс вносила международная группа GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита), которая активно отстаивала и отстаивает нозологическую самостоятельность псориатического артрита (ПсА), разрабатывает для данного состояния критерии и клинические рекомендации.

Однако сложный процесс согласования закончился созданием компромиссного документа, что хорошо просматривается, начиная уже с его названия: Treating spondyloarthritis, **including** (выделено мной. – Авт.) ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an International task force (Лечение СпА, **включая** анкилозирующий спондилит и ПсА, до достижения цели: рекомендации Международной специальной рабочей группы) [5]. Таким образом, получается, что ПсА и анкилозирующий спонди-

лит рассматриваются несколько обособленно от «остальных» SpA. Этот компромисс еще лучше просматривается в документе, опубликованном для информационной поддержки проекта под названием: Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis (Лечение аксиального и периферического SpA, включая ПсА, до достижения цели: результаты систематического литературного обзора для поддержки международных рекомендаций лечения до достижения цели при SpA) [6]. Здесь только ПсА выделен из всей группы SpA.

Авторы рекомендаций [5] подчеркивают, хотя это было отмечено и раньше – в презентации Программы T2T при SpA на Конгрессе Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г. [7], – что таких конкретных целей терапевтического воздействия, какие имеются при диабете, гипертензии и ревматоидном артрите, для SpA пока разработать не удалось и прямые исследования, на которые можно

опираться для окончательной ее разработки, пока не проводились. Поэтому цели терапии, которые должны быть достигнуты при использовании стратегии T2T, сформулированы на основании методологии Delphi.

Рабочая группа после длительных дискуссий пришла к заключению, что следует выделить 5 основополагающих принципов стратегии и 11 рекомендаций. При этом 9 рекомендаций являются общими для всего спектра SpA, а 2 – специфичны отдельно для аксиального SpA, периферического SpA и ПсА. Основной целью терапии в настоящее время считается ремиссия, а альтернативной – достижение низкой активности болезни. В то же время было отмечено, что понятие активности при SpA еще не четко очерчено и требует дальнейшего изучения для более конкретной постановки цели лечения. Кроме того, подчеркивалось, что внеаксиальные и внескелетные проявления SpA также следует учитывать при формировании цели терапии.

Ниже представлены рекомендации T2T для SpA.

Рекомендации Международной специальной рабочей группы по лечению спондилоартритов

№	Рекомендации	LoE	GoR	SoR
<b>Главные принципы</b>				
A	Цель лечения должна быть основана на согласованном решении пациента и ревматолога	5	D	9,7±0,8
B	SpA и ПсА часто являются сложными системными заболеваниями; по мере необходимости ревматологу следует согласовывать тактику лечения скелетно-мышечных и внескелетных проявлений с другими специалистами (например, дерматологом, гастроэнтерологом, офтальмологом)	5	D	9,5±0,92
C	Основной целью лечения SpA и/или ПсА является обеспечение максимально длительного сохранения качества жизни больного, связанного со здоровьем, и социального участия пациента посредством контроля симптоматики болезни, профилактики структурных повреждений, нормализации или сохранения функции, предупреждения неблагоприятных реакций и минимизации сопутствующих заболеваний	5*	D	9,6±0,67
D	Подавление воспаления, предположительно, важно для достижения этих целей	5*	D	9,1±1,04
E	Лечение до достижения цели с корректировкой терапии в соответствии с результатами оценки активности заболевания способствует оптимизации ближайших и/или отдаленных исходов	5*	D	9,2±1,11
<b>Рекомендации</b>				
<i>Общие положения для всех форм SpA</i>				
1	Основной целью лечения должно быть достижение клинической ремиссии/отсутствия воспалительной активности патологии опорно-двигательного аппарата (артрита, энтезита, дактилита, аксиального поражения), принимая во внимание и внескелетные проявления	5*	D	9,5±0,77
2	Цель лечения должна быть индивидуализирована в соответствии с имеющимися на момент осмотра клиническими проявлениями заболевания	5	D	9,3±1,03
3	Клиническая ремиссия/отсутствие активности болезни определяется как отсутствие клинических и лабораторных показателей, отражающих значимую воспалительную активность заболевания	5	D	9,0±1,41
4	Низкая/минимальная активность заболевания может быть альтернативной целью лечения	5*	D	9,4±0,91
5	Активность болезни должна быть определена на основании клинических признаков и острофазовых показателей воспаления	5*	D	9,4±1,14
6	Выбор метода определения активности заболевания и уровня целевого значения может зависеть от имеющихся сопутствующих заболеваний, факторов, определяемых пациентом, и риска, связанного с лекарственной терапией	5*	D	9,4±1,02
7	Как только цель будет достигнута, она, в идеале, должна поддерживаться на протяжении всей болезни	5*	D	9,4±0,76
8	Пациент должен быть надлежащим образом информирован и участвовать в обсуждении целей лечения, знать о рисках и выгоде стратегии, планируемой для достижения цели	5	D	9,8±0,50
9	Структурные изменения, функциональные нарушения, внескелетные проявления, коморбидность и риски лечения должны быть учтены при принятии клинических решений, в дополнение к оценке показателей активности заболевания	5	D	9,5±0,81
<b>Специфические элементы для отдельных видов SpA</b>				
<i>Аксиальные SpA (включая анкилозирующий спондилит)</i>				
10	Валидированные (проверенные) показатели активности заболевания, такие как BASDAI плюс острофазовые показатели или счет активности анкилозирующего спондилита (ASDAS), в сочетании с определением функции при помощи BASFI или без него, должны регулярно оцениваться и документироваться в рутинной клинической практике в соответствии с рекомендациями по лечению; частота измерений зависит от уровня активности заболевания	5	D	9,3±0,95
11	Другие факторы, такие как воспаление в аксиальном скелете по данным MPT, прогрессирование рентгенологических изменений, внеаксиальное поражение опорно-двигательного аппарата и внескелетные проявления, а также сопутствующие заболевания могут быть учтены при формировании клинических решений	5*	D	9,3±0,80

№	Рекомендации	LoE	GoR	SoR
<i>Периферические СпА</i>				
10	Количественно определяемые показатели активности заболевания, которые отдельно отражают периферические внеаксиальные проявления (артрит, дактилит, энтезит), должны регулярно измеряться и документироваться в рутинной клинической практике в соответствии с рекомендациями по лечению; частота измерений зависит от уровня активности заболевания	5	D	9,3±0,85
11	Другие факторы, такие как аксиальные и внескелетные проявления, результаты методов визуализации, изменения функции и качества жизни, а также сопутствующие заболевания, могут также повлиять на принимаемые решения	5	D	9,4±0,78
<i>ПсА</i>				
10	Валидированные показатели оценки активности поражения опорно-двигательного аппарата (артрита, дактилита, энтезита, аксиальных изменений) в рутинной клинической практике должны регулярно определяться и документироваться в соответствии с рекомендациями по лечению; частота измерений зависит от уровня активности заболевания; кожные проявления должны также приниматься во внимание	5	D	9,4±0,78
11	Другие факторы, такие как аксиальные и внескелетные проявления, результаты методов визуализации, изменения функции или качества жизни, а также сопутствующие заболевания, могут быть учтены при принятии решений	5	D	9,3±1,00

**Примечание.** Звездочка в столбце LoE означает, что для данного элемента имеются только косвенные доказательства согласно данным литературы, которых, к сожалению, недостаточно для достижения высшего уровня доказательности; BASDAI – Басовский индекс активности анкилозирующего спондилита, BASFI – Басовский функциональный индекс анкилозирующего спондилита; GoR – уровень рекомендации; LoE – уровень доказательности; SoR – сила рекомендации (степень согласия).

Эти рекомендации являются прекрасным примером компромисса разных групп специалистов (в первую очередь группы ASAS и GRAPPA), хотя не до конца понятно, почему авторы все же пытаются так активно дистанцировать ПсА от остальных СпА. Это ярко просматривается не только в главных принципах [указание, например, в п. В, что «СА и ПсА (выделено мной. – Авт.) являются часто сложными системными заболеваниями...»], но и в отдельных пунктах самих рекомендаций.

Еще раз следует подчеркнуть, что, хотя представленные рекомендации и основываются на систематическом анализе литературы, отдельные их положения практически не исследовались и не отражены в научных публикациях, а в основном базируются на мнении экспертов. В связи с этим следует еще раз подчеркнуть, что еще не было проведено ни одного исследования, целью которого было бы, например, достижение ремиссии или низкой активности заболевания, к тому же определений этих состояний к моменту создания документа не было. К сожалению, в представленных рекомендациях нет описания состояния ремиссии для внеаксиальных проявлений (артрит, энтезит, дактилит) СпА и даже перечня рекомендуемых методов их объективной оценки.

В то же время следует отметить, что теперь появилась возможность официально говорить о ремиссии СпА – при «отсутствии значимой воспалительной активности заболевания» (п. I Рекомендаций), хотя в идеале, как отмечают это и сами авторы документа, ремиссия при воспалительных ревматических заболеваниях должна включать не только отсутствие клинических проявлений и максимальное улучшение функции, но и прекращение прогрессирования структурных повреждений. Однако последнее, во взаимосвязи с клинической активностью болезни, при этих заболеваниях абсолютно не изучено. Соответственно, представленное определение ремиссии относится только к клиническим проявлениям, в первую очередь аксиальным, носит временный, переходный характер и будет меняться по мере накопления новых клинических данных.

Таким образом, с появлением, хотя и не окончательно сформулированного, понятия ремиссии (низкой активности) можно уже на настоящем этапе развития учения о СпА ставить вполне конкретные цели с новых позиций для выработки стратегии терапии этого состояния, что и представлено в данном документе.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88–136.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Mosca M, Boumpas DT, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S112–5.
- Baeten D, Breban M, Lories R, et al. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):12–20. DOI: 10.1002/art.37829.
- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203419>.
- Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203860>.
- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treat-to-target recommendations for spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a consensus of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:OP0110.

# Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА)

Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

**Contact:** Anastasia Avdeeva; 9056249400@mail.ru

Поступила 28.04.14

**Цель** — оценить динамику показателей цитокинового профиля в сопоставлении с активностью заболевания у пациентов с ранним РА на фоне применения метотрексата (МТ) и адалимумаба (АДА) с соответствии с концепцией «Treat to target».

**Материал и методы.** Обследовано 45 больных ранним РА (35 женщин, средний возраст 53,5 [46; 59,5] года, длительность заболевания 7,0 [4,0; 11,5] мес, DAS28 = 5,8 [4,9; 6,4]; РФ+ — 91%, АЦЦП+ — 96%. Всем больным в качестве первого базисного противовоспалительного препарата был назначен подкожно МТ в дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией до 20–25 мг/нед. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP до начала терапии, а затем через 12 и 24 нед лечения.

**Результаты.** Через 12 нед терапии значение индекса DAS28 = 4,33 [3,5; 5,2] соответствовало умеренной активности заболевания ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем). Ответили на лечение 29 (64,4%) пациентов. 23 пациентам было решено продолжить монотерапию МТ (группа монотерапии), а 22 больным в связи с недостаточным эффектом к терапии был добавлен АДА по стандартной схеме (группа комбинированной терапии). К 24-й неделе: индекс DAS28 в группе монотерапии 2,9 [2,1; 3,6], ответили на лечение 19 (82,6%) больных. В группе комбинированной терапии DAS28 составил 3,4 [3,2; 4,4]; около 30% больных достигли ремиссии/низкой активности болезни, также значительно сократилось число пациентов с высокой активностью патологического процесса (с 59,1 до 13,6%).

В группе монотерапии к 12-й неделе выявлено снижение уровня провоспалительных (интерлейкин 6 — ИЛ6, ИЛ17, фактор некроза опухоли  $\alpha$  — ФНО $\alpha$ ), противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ13) цитокинов, хемокинов (IP10) и факторов роста (ФРФ;  $p < 0,05$ ), к 24-й неделе — снижение уровней ИЛ6, ИЛ9, IP10, ТФР-bb, а также повышение концентрации ИЛ10 ( $p < 0,05$ ).

В группе комбинированной терапии к 12-й неделе лечения МТ выявлено снижение ИЛ6, ИЛ1Pa, IP10 ( $p < 0,05$ ), к 24-й неделе лечения (12 нед применения АДА) — снижение провоспалительных (ИЛ12), противовоспалительных (ИЛ9) цитокинов, хемокинов (IP10, МХБ, МИБ1 $\beta$ ), факторов роста (ВЭФР), повышение уровня ИЛ10.

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности терапии подкожной формой МТ, которая ассоциируется со снижением уровней ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Лечение АДА также сопровождается снижением активности заболевания и положительной динамикой показателей цитокинового профиля, оказывая большее влияние на уровень хемокинов и факторов роста.

**Ключевые слова:** метотрексат; адалимумаб; ранний ревматоидный артрит; концепция терапии «Treat to target»; цитокиновый профиль.

**Для ссылки:** Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):254–262.

## CHANGES OF CYTOKINE LEVELS DURING THERAPY WITH METHOTREXATE AND ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS (REMARCA STUDY) Avdeeva A.S., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Nasonov E.L.

**Objective:** to estimate changes in cytokine profile versus disease activity in patients with early rheumatoid arthritis (RA) who use methotrexate (MTX) and adalimumab (ADA) in accordance with the treat-to-target concept.

**Subjects and methods.** Forty-five patients (35 women; median age 53.5 [46; 59.5] years) with early RA (median duration 7.0 [4.0; 11.5] months; DAS28 5.8 [4.9; 6.4]; rheumatoid factor positivity (RF+) 91%; anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity (ACCP) + 96%) were examined. In all the patients, MTX as the first agent was subcutaneously used in a dose of 10 mg/week with its rapid escalation up to 20–25 mg/week. Serum cytokine concentrations were determined using the xMAP multiplexing technology before and 12 and 24 weeks after therapy.

**Results.** Following 12 weeks of therapy, DAS28 mean value decreased to 4.33 [3.5; 5.2] ( $p < 0.05$  vs baseline). Twenty-nine (64.4%) patients responded to treatment. It was decided to continue MTX monotherapy in 23 patients (a monotherapy group) and in 22 patients ADA was added to therapy due to its inadequate effect in accordance with the standard regimen (a combined therapy group). At 24 weeks, mean DAS28 was 2.9 [2.1; 3.6] and 19 (82.6%) patients responded to treatment in the monotherapy group. In the combined therapy group, DAS28 was 3.4 [3.2; 4.4]; nearly 30% of the patients achieved remission/low disease activity and the number of patients with the high activity of a pathological process also declined significantly (from 59.1 to 13.6%).

At 12 weeks, the monotherapy group showed reduction of the level of proinflammatory (interleukin-6 (IL-6), IL-17, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )), anti-inflammatory (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) cytokines, chemokines (interferon induced protein-10 (IP-10)), and vascular endothelial growth factors (VEGF) ( $p < 0.05$ ); at 24 weeks, there were reductions in IL-6, IL-9, and IL-10, and transforming GF-bb and an increase in IL-10 concentration ( $p < 0.05$ ).

At 12 weeks of MTX therapy, the combined therapy group displayed a reduction in IL-6, IL-1Pa, IP-10 ( $p < 0.05$ ); at



24 weeks of treatment (12-week ADA administration) there were decreases in proinflammatory (IL-12), anti-inflammatory (IL-9) cytokines, chemokines (IP-10, monocyte chemoattractant protein, and macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ ), VEGF and an elevation of IL-10.

**Conclusion.** Thus, the results of the investigation suggest the high clinical efficiency of therapy with subcutaneous MTX, which is associated with the lower levels of a number of proinflammatory cytokines, chemokines, and growth factors. ADA treatment is also accompanied by decreased disease activity and positive changes in the cytokine profile, by exerting a higher impact on the level of chemokines and growth factors.

**Key words:** methotrexate; adalimumab; early rheumatoid arthritis; treat-to-target concept; cytokine profile.

**Reference:** Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):254–263.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-254-262>

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее частым и тяжелым хроническим воспалительным заболеванием суставов, приводящим к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Современные принципы фармакотерапии РА основаны на ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), основным из которых является метотрексат (МТ), в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), а также применение различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии заболевания [1–3]. В ряде работ продемонстрировано, что краткосрочные и долгосрочные прогнозы заболевания гораздо более благоприятны при достижении ремиссии на ранних стадиях болезни [4, 5]. В 2010 г. в клиническую практику были внедрены новые рекомендации по ведению пациентов с РА – «Treat to target» («Лечение до достижения цели») [6]. В ряде клинических исследований продемонстрирована большая эффективность концепции «Лечение до достижения цели», по сравнению со стандартным ведением пациентов [7–10].

По современным представлениям, ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА играют активированные CD4+ Т-хелперные (Th) клетки, вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиление продукции цитокинов [11–13]. Важной особенностью активации CD4+ Т-лимфоцитов является поляризация иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными. Именно с эффектами провоспалительных цитокинов связывают развитие основных клинических симптомов заболевания: появление воспалительных изменений в суставах, прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений [13]. Центральное место в развитии вос-

паления при РА занимают: фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ), ИЛ6, ИЛ17, ИЛ8, гранулоцитарный (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) колониестимулирующие факторы и ряд других. В зависимости от проявляемых эффектов в настоящее время все цитокины делятся на ряд функциональных классов (табл. 1) [14–28]. Уровень провоспалительных цитокинов при РА коррелирует с активностью воспаления и отражают тяжесть заболевания, а также дальнейший прогноз [27, 28]. В зависимости от баланса между разными функциональными группами цитокинов на определенных стадиях иммуновоспалительного процесса будет зависеть степень выраженности клинических симптомов заболевания. В связи с этим наиболее информативно оценивать цитокиновый профиль в целом, а также его динамику на фоне терапии [29, 30].

**Цель исследования** – оценить динамику показателей цитокинового профиля в сопоставлении с активностью заболевания у пациентов с ранним РА на фоне применения МТ и адалимумаба (АДА) с соответствием с концепцией «Treat to target».

#### Материал и методы

Обследовано 45 больных с ранним РА (критерии Европейской антиревматической лиги – EULAR – 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН. Все больные были включены в первое российское стратегическое исследование фармакотерапии РА – РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите) [31]. Клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительностью заболевания около 7 мес, серопозитивные по IgM РФ и АЦЦП,

**Таблица 1** Основные функциональные классы цитокинов

Функциональный класс	Первичный эффект	Вторичный эффект	Цитокины
Провоспалительные	Воспалительные медиаторы	Врожденный иммунитет	ИЛ1, ФНО $\alpha$ , ИЛ12, МИФ1 $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ15
Противовоспалительные	Воспалительные гены	Аутоиммунитет	ИЛ10, ИЛ13, ИЛ1Ра (ИЛ22)
Th1-цитокины	Th1-ответ	Клональная экспансия ЦТЛ	ИФН $\gamma$ , ИЛ2, ИЛ12, ИЛ18
Th2-цитокины	Th2-ответ	Синтез антител	ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, зотаксин, ИЛ18, ИЛ25, ИЛ33,
Th17- цитокины	Th17-ответ, ИФН $\gamma$	Аутоиммунный ответ	ИЛ17, ИФН $\gamma$ , ИЛ23
T <sub>рег</sub> -цитокины	T <sub>рег</sub> -клетки	Аутоиммунитет	ИЛ10
Колониестимулирующие факторы	Гемопоз	Про- и противовоспалительные	ИЛ3, ИЛ7, ГМ-КСФ, Г-КСФ
Стромальные и ангиогенные факторы	Неоваскуляризация, фиброз	Метастазирование	СЭФР, ФРФ, ТФР $\beta$
Хемокины (СС и СХС)	Миграция клеток	Активация клеток	МИБ1 $\alpha$ , IP10, ИЛ8, МИФ, МХФ1

**Примечание.** МИФ1 $\alpha$  – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов 1 $\alpha$ , ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты, ИФН $\gamma$  – интерферон  $\gamma$ , СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста, ФРФ – фактор роста фибробластов, ТФР $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ , МИБ1 $\alpha$  – макрофагальный белок воспаления 1 $\alpha$ , МХФ – моноцитарный хемотаксический фактор.



**Таблица 2** Исходная характеристика пациентов (n=45), Me [25-й; 75-й перцентили]

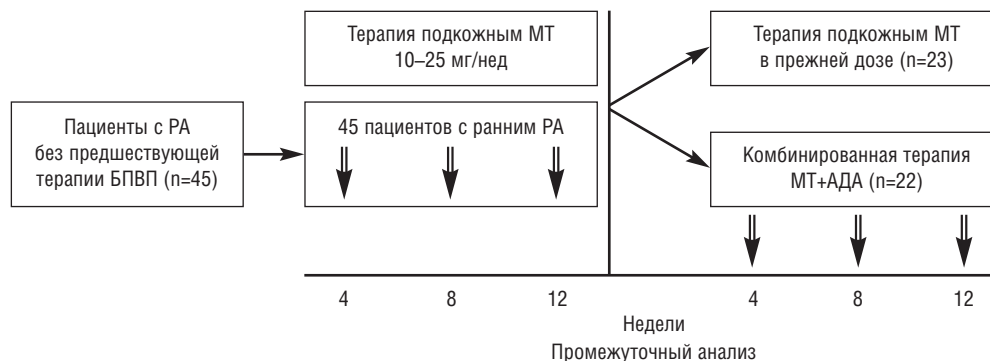
Показатель	Значения
Пол, м/ж	10/35
Возраст, годы	53,5 [46,0; 59,5]
Длительность заболевания, мес	7,0 [4,0; 11,5]
Рентгенологическая стадия (I, II, III, IV), %	11,1/84,4/4,5/0
Функциональный класс (I/II/III/IV), %	24,4/66,7/8,9/0
DAS28, баллы	5,8 [4,9; 6,4]
HAQ, баллы	1,5 [1,25; 2,0]
Уровень СРБ, мг/л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

**Примечание.** СРБ – С-реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

имели высокую активность воспалительного процесса, I и II рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности, до включения в исследование пациенты не получали предшествующей терапии БПВП и глюкокортикоидами (ГК). Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма МТ (методжект, MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг/нед. Через 12 нед лечения все больные были осмотрены экспертом, и в зависимости от активности заболевания решался вопрос о смене лечения или продолжении прежней терапии. Таким образом, через 12 нед все пациенты были разделены на две группы: ответившие на терапию МТ (n=23; эти больные продолжали получать прежнюю терапию) и больные с неудовлетворительным эффектом МТ (n=22). Пациентам второй группы к терапии был добавлен АДА (Хумира, Abbvie) в дозе 40 мг п/к 1 раз в 2 нед. План исследования представлен на рис. 1. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), а затем через 12 и 24 нед лечения. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [32], а также индексы активности CDAI и SDAI [33].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма  $\leq 30$  мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял  $\leq 5,0$  мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 Ед/мл). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови: ИЛ1 $\beta$ , ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксин, основной фактор роста фибробластов (ФРФ-basic), Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН $\gamma$ , ИФН $\gamma$ -индуцибельный белок (IP10), моноцитарный хемотаксический белок 1 (МХБ1), МИБ1 $\alpha$ , МИБ1 $\beta$ , ТФР-bb, RANTES (хемокин, выделяемый Т-клетками при активации), ФНО $\alpha$ , васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) – определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): ИЛ1 $\beta$  – 10,2; ИЛ1 $\alpha$  – 1287,4; ИЛ2 – 153,6; ИЛ4 – 10,9; ИЛ5 – 10,6; ИЛ6 – 39,6; ИЛ7 – 287,7; ИЛ8 – 50,2; ИЛ9 – 307,5; ИЛ10 – 554,6; ИЛ12 – 53,6; ИЛ13 – 110,4; ИЛ15 – 66,8; ИЛ17 – 471,3; эотаксин – 1616; ФРФ-basic – 71,8; Г-КСФ – 52,5; ГМ-КСФ – 261,1; ИФН $\gamma$  – 4298,7; IP10 – 20 219,7; МХБ1 – 280,1; МИБ1 $\alpha$  – 42,7; МИБ1 $\beta$  – 165,9; ФНО $\alpha$  – 145,9; ВЭФР – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при -70 °С.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена, кластерный анализ – методом двухходового объединения. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Концентрации цитокинов были переведены в логарифмы, и на рис. 2 представлены натуральные логарифмы медианы их концентраций.



**Рис. 1.** План исследования

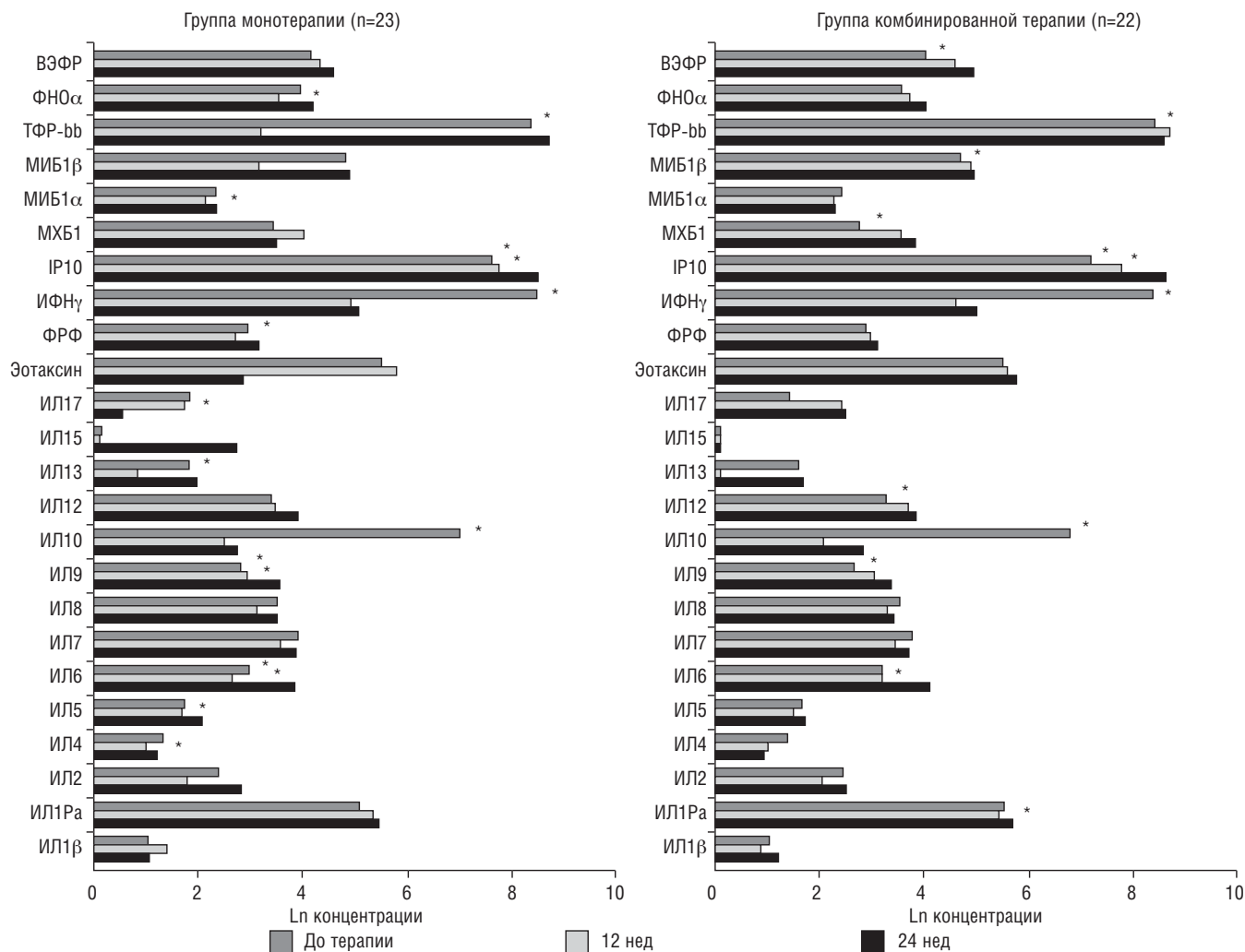


Рис. 2. Динамика показателей цитокинового профиля в группах больных РА. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

**Результаты**

До начала терапии значения индексов DAS28=5,8 [4,9; 6,4], SDAI 36,9 [21,6; 42,6] и CDAI 30,0 [18,4; 38,8] соответствовали высокой активности заболевания. На фоне лечения по группе в целом отмечалось достоверное снижение

активности по всем индексам, и к 24-й неделе значение индексов DAS28, SDAI и CDAI соответствовало низкой активности патологического процесса (табл. 3). К 12-й неделе лечения хороший ответ по критериям EULAR регистрировался у 13,3% пациентов, удовлетворительный – у 51,1%

Таблица 3 Динамика индексов активности и уровня острофазовых показателей в группах больных в зависимости от проводимой терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Срок	Все больные	Группа монотерапии	Группа комбинированной терапии
DAS28, баллы	До терапии	5,8 [4,9; 6,4]	4,9 [4,3; 6,0]	6,1 [5,9; 6,8] <sup>†</sup>
	12 нед	4,3 [3,5; 5,2]*	3,5 [2,8; 3,9]*	5,3 [4,6; 5,9]**
	24 нед	3,2 [2,7; 4,0]*	2,9 [2,1; 3,6]*	3,4 [3,2; 4,4]*
SDAI, баллы	До терапии	36,9 [21,6; 42,6]	24,2 [16,8; 38,4]	41,9 [29,6; 49,8] <sup>†</sup>
	12 нед	16,7 [8,3; 25,2]*	9,6 [4,0; 13,6]*	25,9 [21,8; 31,0]**
	24 нед	8,4 [4,7; 15,0]*	6,7 [3,3; 11,6]*	10,8 [6,0; 18,5]*
CDAI, баллы	До терапии	30,0 [18,4; 38,8]	21,5 [15,5; 32,1]	36,5 [27,0; 43,5] <sup>†</sup>
	12 нед	15,6 [7,4; 24,9]*	7,8 [4,0; 13,3]*	25,0 [21,0; 28,0]**
	24 нед	7,1 [4,5; 14,6]*	6,5 [3,0; 11,5]*	9,8 [5,0; 17,1]*
СОЭ, мм/ч	До терапии	29,0 [18,0; 44,0]	21,0 [17,0; 37,0]	36,0 [22,5; 50,0]
	12 нед	18,0 [12,0; 26,0]*	16,0 [10,0; 21,0]	20,0 [12,0; 38,0]
	24 нед	16,5 [10,0; 30,0]*	15,5 [8,0; 24,0]	16,5 [10,0; 37,5]
Уровень СРБ, мг/мл	До терапии	27,0 [9,7; 61,0]	12,8 [2,2; 38,8]	42,3 [25,3; 77,4] <sup>†</sup>
	12 нед	5,9 [1,9; 15,4]*	2,7 [0,6; 9,5]*	9,1 [4,6; 28,3]**
	24 нед	1,9 [0,9; 6,1]*	1,9 [0,6; 5,9]*	1,9 [0,9; 9,4]*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; <sup>†</sup> –  $p < 0,05$  между группами монотерапии и комбинированной терапии.

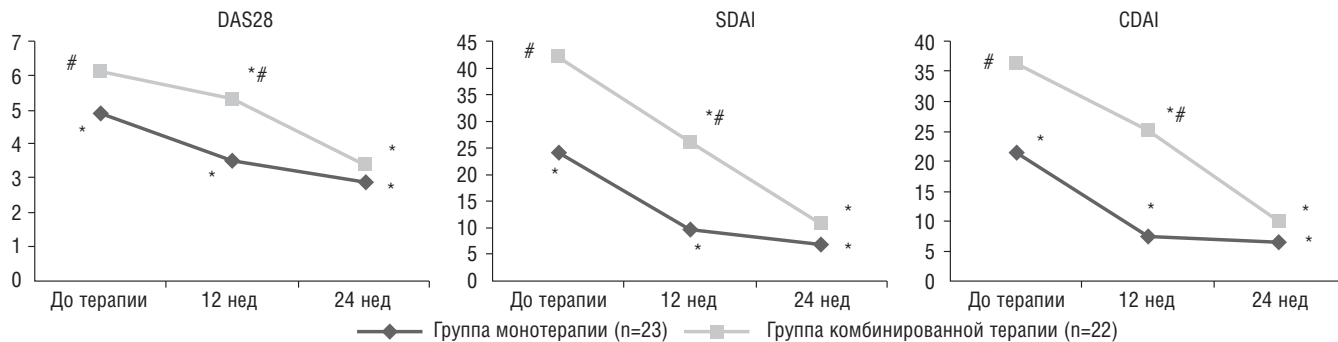


Рис. 3. Динамика индексов активности в группах больных в зависимости от проводимой терапии. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; # –  $p < 0,05$  между группами

и отсутствовал – у 35,6% больных; к 24-й неделе – у 44,4; 33,3 и 22,2% пациентов соответственно. Ремиссия заболевания к 24-й неделе была достигнута у 26,7% больных, низкая активность – у 22,2%, высокая активность сохранялась у 11,1% пациентов.

В зависимости от эффекта МТ к 12-й неделе все больные были разделены на две группы: группа монотерапии – в нее вошло 23 больных с хорошим ответом на МТ, терапия в этой группе не менялась; и группа комбинированной терапии – ее составили 22 пациента с недостаточным эффектом МТ, пациентам этой группы к лечению был добавлен АДА по стандартной схеме. Динамика индексов активности в этих группах пациентов представлена на рис. 3. и в табл. 2. Как видно из рисунка, в группе монотерапии отмечалась исходно более низкая активность заболевания по всем трем индексам, а также регистрировался более низкий уровень СРБ, по сравнению с группой комбинированной терапии. Среди пациентов этой группы уже к 12-й неделе лечения была достигнута низкая активность по SDAI (9,6 [4,0; 13,6]) и CDAI (7,8; [4,0; 13,3]), а также отмечалась нормализация уровня СРБ.

На фоне монотерапии МТ в группе больных, у которых на 12-й неделе отмечен эффект препарата, к 24-й неделе лечения увеличилось число больных в состоянии ремиссии/низкой активности, уменьшилось число пациентов с умеренной активностью заболевания. Добавление к терапии АДА вызывает выраженное клиническое улучшение. Через 12 нед лечения у пациентов этой группы ре-

гистрировалось снижение DAS28 с 5,3 [4,6; 5,9] до 3,4 [3,2; 4,4], а также SDAI и CDAI (см. табл. 2); около 30% больных достигли ремиссии/низкой активности болезни, также значительно сократилось число пациентов с высокой активностью патологического процесса (с 59,1 до 13,6%; рис. 4).

До начала терапии в группе пациентов с РА отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ12, ФНО $\alpha$ ), хемокинов (IP10, МИБ1 $\beta$ , ИЛ8) и факторов роста (ИЛ7, ТФР-bb) по сравнению со здоровыми донорами ( $p < 0,05$ ; рис. 5). Была выявлена положительная корреляция базальных уровней: ИЛ1 $\beta$  с уровнем СРБ ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,03$ ); ИЛ6 с числом припухших суставов (ЧПС) из 28 ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,02$ ), DAS28 ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,006$ ), SDAI ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,02$ ), СРБ ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,001$ ); IP10 с числом болезненных суставов (ЧБС) из 28 ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,002$ ), ЧПС28 ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,003$ ), DAS28 ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,002$ ), SDAI ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,001$ ), CDAI ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,001$ ), а также уровня ВЭФР с DAS28 ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,049$ ).

Динамика показателей цитокинового профиля анализировалась в группах больных в зависимости от проводимой терапии. В группе монотерапии к 12-й неделе лечения выявлено снижение уровня провоспалительных (ИЛ6, ИЛ17, ФНО $\alpha$ ), противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ3) цитокинов, хемокинов (IP10) и факторов роста (ФРФ;  $p < 0,05$ ); к 24-й неделе – снижение уровня ИЛ6, ИЛ9, IP10, ТФР-bb, а также повышение концентрации ИЛ10 ( $p < 0,05$ ; см. рис. 5). В группе комбинированной терапии к 12-й неделе лечения выявлено снижение ИЛ6,

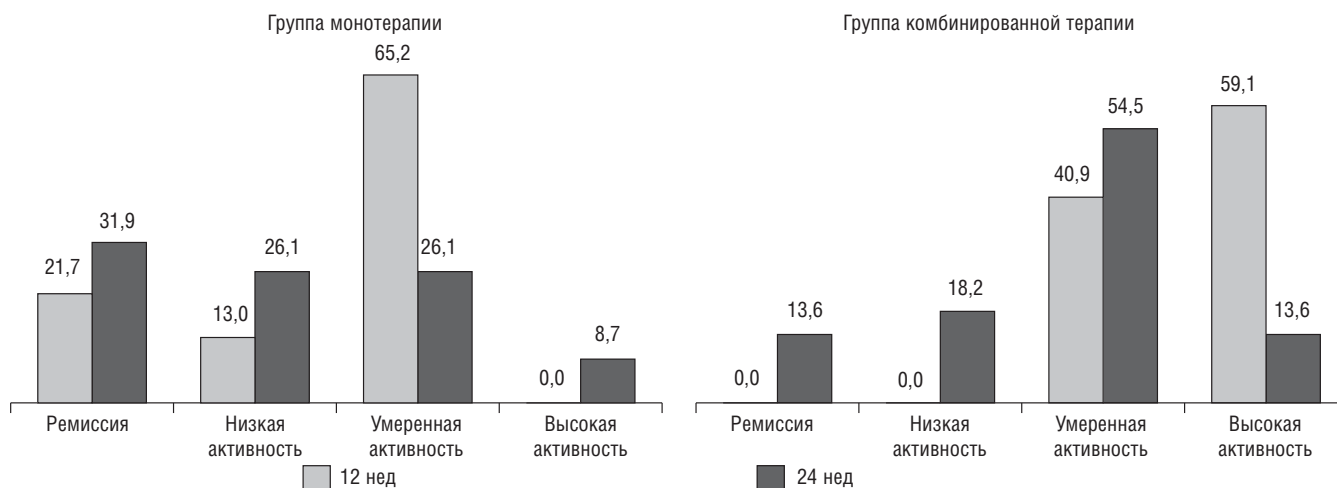


Рис. 4. Активность заболевания по DAS28 (%) в группах пациентов, в зависимости от проводимой терапии

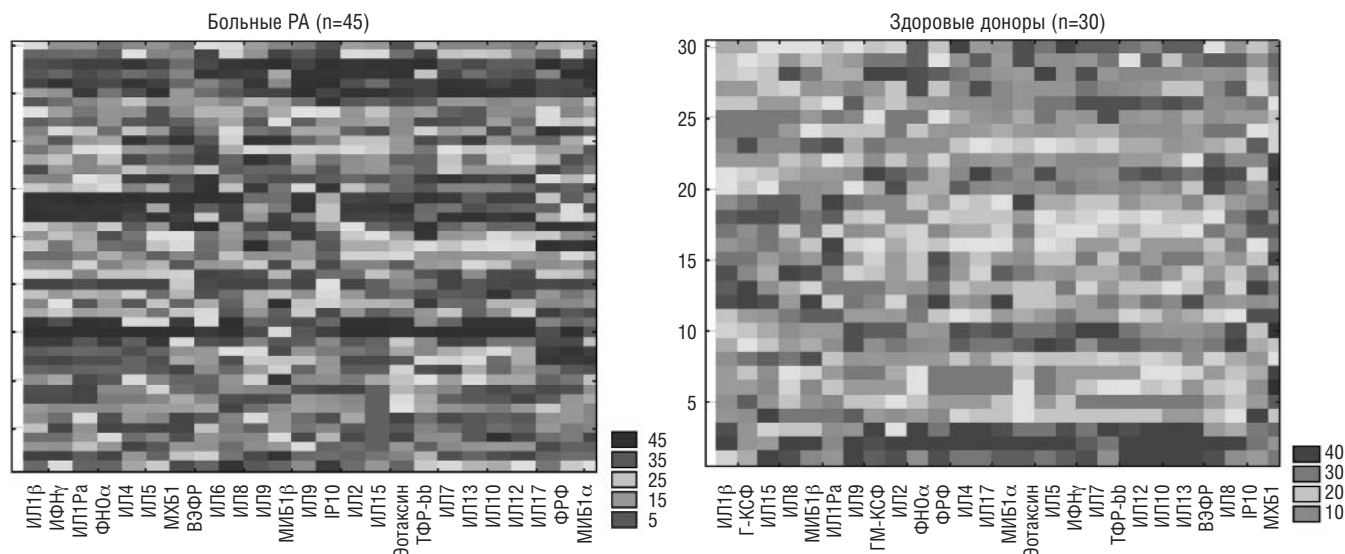


Рис. 5. Цитокиновый профиль больных РА и здоровых доноров

ИЛ1Ra, IP10 ( $p < 0,05$ ); к 24-й неделе лечения (12 нед применения АДА) — снижение уровня провоспалительных (ИЛ12), противовоспалительных (ИЛ9) цитокинов, хемокинов (IP10, МХБ1, МИБ1 $\beta$ ), факторов роста (ВЭФР), повышение уровня ИЛ10 ( $p < 0,05$ ; см. рис. 2). Достоверных различий в исходном уровне цитокинов среди пациентов, ответивших и не ответивших на терапию МТ, к 12-й неделе лечения выявлено не было ( $p > 0,05$ , данные не представлены).

### Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности концепции «Treat to target» в лечении раннего РА, что подтверждается высокой частотой достижения ремиссии/низкой активности заболевания (около 50%) уже к 24-й неделе терапии. Сходные данные получены в ряде крупных клинических исследований. Так, авторы протокола CAMERA [8] при сравнении двух стратегий терапии РА продемонстрировали достоверно более высокий процент ремиссии заболевания в группе строгого контроля по сравнению с группой «обычной» стратегии терапии (50 и 37% соответственно;  $p < 0,05$ ). Сходные данные были получены при анализе результатов исследования BeSt [9]. Авторы оценили эффект терапии 435 больных ранним РА, разделенных на две группы в зависимости от концепции лечения: группа «строгого контроля» — А ( $n=234$ ) и группа обычной клинической практики — В, в которой решение о смене терапии принимал лечащий врач ( $n=201$ ). Через год наблюдения ремиссия заболевания была достигнута у 31% пациентов группы А и 18% больных группы В ( $p < 0,05$ ). Аналогичные результаты были представлены в исследованиях TICORA [7] и DREAM [10].

Применение подкожной формы МТ (методжект) при раннем РА характеризуется высокой клинической эффективностью. Так, ремиссия/низкая активность болезни среди нашей группы больных была достигнута у 35% пациентов к 12-й неделе монотерапии МТ; к 24-й неделе лечения в группе ответивших на МТ 65% больных находились в состоянии ремиссии/низкой активности заболевания. Среди не ответивших на лечение МТ к 12-й неделе комбинированной терапии МТ+АДА ремис-

сия/низкая активность болезни была достигнута у 32%. В качестве вероятных предикторов хорошего ответа на терапию МТ нам удалось выделить следующие: исходно более низкую активность заболевания по DAS28 и более низкий уровень СРБ. Достоверных различий в показателях цитокинового профиля среди ответивших и не ответивших на МТ выявлено не было. Данные метаанализов также подтвердили высокую эффективность монотерапии МТ при раннем РА и не выявили преимуществ комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП по сравнению с монотерапией МТ [34–36]. В открытое «стратегическое» исследование DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) [37, 38] вошли 534 пациента с очень ранним (в среднем 14 нед) активным (средний индекс DAS28 = 5,0) РА. Лечение началось с назначения МТ (15 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг/нед. При недостаточной эффективности монотерапии МТ ( $DAS28 > 2,6$ ), в схему лечения последовательно включали сульфасалазин (СУЛЬФ; 3000 мг/сут), АДА и инфликсимаб (ИНФ) на фоне продолжающейся терапии МТ. Через 6 мес у 47% пациентов достигнута ремиссия ( $DAS28 < 2,6$ ), а через 12 мес — 51% больных. В целом развитие ремиссии имело место у 59,3% пациентов на фоне монотерапии МТ, и у 22,6% — комбинированной терапии МТ + СУЛЬФ и 5,7% — МТ + ГИБП (5,3% — АДА, 0,4% — ИНФ). Примечательно, что у 70,5% пациентов ремиссия имела место на фоне терапии МТ и СУЛЬФ, в том числе монотерапии МТ (43,1%), и только у 16,6% — МТ + ингибиторы ФНО $\alpha$ .

В исследовании S. Bosello и соавт. [39], в которое были включены пациенты с ранним РА, проводилось лечение МТ (максимальная доза 20 мг/нед), и при необходимости ( $DAS44 > 2,4$ ) комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНО $\alpha$ . Через 12 мес 60,3% пациентов достигли ремиссии или низкой активности на фоне монотерапии МТ и 39,7% на комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО $\alpha$ . Единственным предиктором ремиссии явилось раннее начало лечения ( $< 3$  мес от начала болезни).

Высокая клиническая эффективность и достижение ремиссии на фоне терапии подкожной формой МТ (методжект) ассоциируется со снижением значительного

числа провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста через 12–24 нед терапии. В литературе представлены сходные данные о положительной динамике показателей цитокинового профиля при использовании МТ. Так, в ряде работ установлено уменьшение уровня ФНО $\alpha$  и ИЛ1 в синовиальной оболочке больных РА, получающих МТ [40, 41], а также выявлено снижение плазменного уровня провоспалительных цитокинов на фоне терапии [42–44]. При оценке динамики субпопуляций Т-лимфоцитов у больных РА на фоне лечения было установлено снижение уровня ФНО $\alpha$ -позитивных CD4+ Т-лимфоцитов (с 8,53 до 6,17%;  $p=0,021$ ), а также активация ИЛ10-позитивных клеток (с 0,65 до 1,3%;  $p=0,009$ ) [45]. Также полагают, что прием МТ подавляет индуцированную ФНО $\alpha$  активацию ядерного фактора каппа В (NF $\kappa$ B), что препятствует дальнейшему синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов [46]. В экспериментах на культуре клеток было продемонстрировано снижение выработки провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$ , ГК-КСФ) активированными Т-лимфоцитами при добавлении МТ и отсутствие влияния препарата на уровень ИЛ8 [47]. Тормозящий эффект МТ наблюдался при концентрации препарата, легко достижимых в плазме крови у пациентов при пероральном приеме. Также авторы выявили снижение продукции ИНФ $\gamma$  с 21 до 5,8 нг/мл и ГМ-КСФ в культурах клеток больных РА через 2 ч после первого приема 10 мг МТ ( $n=10$ ) [47].

Интерес вызывают полученные данные о снижении уровня IP10 на фоне терапии МТ. IP10 – хемокин, регулирующий воспаление на нескольких уровнях: он индуцирует активацию молекул адгезии, участвует в миграции Т-лимфоцитов, клеток – естественных киллеров и моноцитов в зону воспаления. Регулирует клеточный апоптоз, индуцирует синтез ИЛ8 и CXCL-5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86). Учитывая важное значение IP10 в регуляции воспаления, была предпринята попытка применения anti-IP10-моноклональных антител у пациентов с РА [48]. Исследуемый препарат продемонстрировал большую клиническую эффективность по сравнению с плацебо через 12 нед терапии (число пациентов, достигших ACR20, составило 54 и 17%;  $p<0,05$  соответственно; однако достоверных различий в числе пациентов, достигших улучшения ACR50 и ACR70, выявлено не было). Также представляют интерес данные о влиянии тофацитиниба на уровень IP10 при РА. D.L. Boyle и соавт. [49] оценили влияние тофацитиниба в комбинации с МТ на широкий спектр лабораторных показателей у 29 пациентов с РА. Через 4 нед терапии авторы выявили значительное снижение уровней IP10, матриксных металлопротеиназ 1 и 3, достоверного изменения уровня других биомаркеров не наблюдалось. Таким образом, ингибирование IP10 является одним из важных противовоспалительных эффектов МТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
2. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-media; 2010.]
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub

Применение АДА также сопровождается снижением уровня показателей цитокинового профиля в основном за счет влияния на уровень хемокинов и факторов роста. Сходные данные были получены J. Yamana и соавт. [50] при сравнении динамики показателей цитокинового профиля на фоне терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) и ингибиторами ФНО $\alpha$  у 42 пациентов с РА. К 24-й неделе терапии в группе ингибиторов ФНО $\alpha$  в большей степени регистрировалось снижение уровня хемокинов (ИЛ6, ИЛ8, МИБ1, хемокин лиганд 20 – CCL20), по сравнению с группой ТЦЗ, где в первую очередь было выявлено снижение концентрации цитокинов, связанных с Т-клетками (ИЛ2, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ12, ГК-КСФ, ФНО). L. Knudsen и соавт. [51] установили снижение уровня ИЛ6, ВЭФР, сывороточного уровня хрящевого гликопротеина (YKL-40) и МИФ в периферической крови больных РА на фоне терапии этанерцептом. Интерес представляют данные J. Disteux и соавт. [52], оценивших молекулярные эффекты терапии ГИБП (ТЦЗ, ритуксимаб – РТМ, АДА) и МТ у пациентов с РА. В исследование было включено 30 больных ранним РА (длительность заболевания <1 года), не получавших предшествующей терапии БПВП. Авторы установили, что применение ТЦЗ сопровождается снижением степени синовиальной гиперплазии и лимфоплазмозитарной инфильтрации, а также уменьшением количества синовиальных CD68+, CD3+, CD138+ клеток. Также авторы выявили снижение экспрессии генов, связанных с активацией Т-лимфоцитов и продукцией цитокинов и хемокинов. Молекулярные эффекты МТ были в целом аналогичны эффектам ТЦЗ, но выражены в меньшей степени. Терапия АДА оказывала отличные от ТЦЗ, РТМ и МТ эффекты и в основном влияла на экспрессию генов, индуцирующую пролиферацию клеток.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности терапии подкожной формой МТ, которая ассоциируется со снижением ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Лечение АДА также сопровождается снижением активности заболевания и положительной динамикой показателей цитокинового профиля, оказывая большее влияние на уровень хемокинов и факторов роста.

### 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.*



- 2010 May 5.
4. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al.; FIN-RACo Trial Group. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R122. DOI: 10.1186/ar3060. Epub 2010 Jun 24.
  5. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):347–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10083>.
  6. Smolen J, Aletaha D, Bijlma JW, et al. for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
  7. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16676-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16676-2).
  8. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1443–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.071092>. Epub 2007 May 22.
  9. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):65–9. DOI: 10.1136/ard.2008.097683.
  10. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):845–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200274. Epub 2011 Dec 30.
  11. Choy E. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3):510–8.
  12. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;344(6937):907–16.
  13. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2094>.
  14. Dayer J, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med*. 1985;162(6):2163–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.162.6.2163>.
  15. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199606273342607>.
  16. Schottelius AJ, Moldawer LL, Dinarello CA, et al. Biology of tumor necrosis factor- $\alpha$ -implications for psoriasis. *Exp Dermatol*. 2004;13(4):193–222. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00205.x>.
  17. Victor FC, Gottlieb AB, Menter A. Changing paradigms in dermatology: tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) blockade in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Dermatol*. 2003 Sep-Oct;21(5):392–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2003.08.015>.
  18. Taha A, Grant V, Kelly R. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases. *Postgrad Med J*. 2003;79(929):159–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.79.929.159>.
  19. Rothe L, Collin-Osdoby P, Chen Y, et al. Human osteoclasts and osteoclast-like cells synthesize and release high basal and inflammatory stimulated levels of the potent chemokine interleukin-8. *Endocrinology*. 1998;139(10):4353–63.
  20. Romano M, Sironi M, Toniatti C, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity*. 1997;6(3):315–25. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80334-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80334-9).
  21. Lally F, Smith E, Filer A, et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3460–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21394>.
  22. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370(9602):1861–74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60784-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3).
  23. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S81–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar575>. Epub 2002 May 9.
  24. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2110>.
  25. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone*. 2003;32(1):1–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00915-8](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00915-8).
  26. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1521–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11143>.
  27. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15–24. DOI: 10.1093/rheumatology/kep329. Epub 2009 Oct 23.
  28. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04753>. Epub 2006 Apr 30.
  29. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996;85(3):307–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81109-5).
  30. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:397–440. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.14.1.397>.
  31. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
  32. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11407>.
  33. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1740>. Epub 2005 Apr 7.
  34. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1105–12. DOI: 10.1136/ard.2008.099861. Epub 2008 Dec 3.
  35. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1004–9. DOI:

- 10.1136/ard.2009.127225. Epub 2010 May 6.
36. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):510–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204588. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204588>. Epub 2014 Jan 6.
  37. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target Strategy in very Early Rheumatoid Arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):2865–72. DOI: 10.1002/art.30494.
  38. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized Treat-to-Target strategy in very early rheumatoid arthritis: three-year results of the Dutch rheumatoid arthritis monitoring remission induction cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1219–26. DOI: 10.1992/acr.21984.
  39. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1292–5. DOI: 10.1136/ard.2010.142729. Epub 2011 Apr 22.
  40. Dolhain RJ, Tak PP, Dijkman BA, et al. Methotrexate reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(5):502–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.5.502>.
  41. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC, et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1820–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8%3C1820::AID-ANR18%3E3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8%3C1820::AID-ANR18%3E3.0.CO;2-D).
  42. Barrera P, Boerbooms AM, Demacker PN, et al. Circulating concentrations and production of cytokines and soluble receptors in rheumatoid arthritis patients: effects of a single dose methotrexate. *Br J Rheumatol*. 1994;33(11):1017–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/33.11.1017>.
  43. Seitz M, Loetscher P, Dewald B, et al. Interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptors, IL-1 beta, and IL-8—markers of remission in rheumatoid arthritis during treatment with methotrexate. *J Rheumatol*. 1996;23(9):1512–6.
  44. Swaak AJ, van den Brink HG, Aarden LA. Cytokine production in whole blood cell cultures of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(11):693–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.11.693>.
  45. Rudwaleit M, Yin Z, Siegert S, et al. Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor alpha, increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(4):311–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.4.311>.
  46. Majumdar S, Aggarwal BB. Methotrexate suppresses NF-kappaB activation through inhibition of IkappaBalpha phosphorylation and degradation. *J Immunol*. 2001;167(5):2911–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.167.5.2911>.
  47. Gerards A, de Lathouder S, de Groot E, et al. Inhibition of cytokine production by methotrexate. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(10):1189–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg323>. Epub 2003 May 30.
  48. Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of mdx-1100, a fully human anti-cxcl10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1730–39. DOI: 10.1002/art.34330. Epub 2011 Dec 6.
  49. Boyle D, Wei N, Singhal A. The Jak inhibitor Tofacitinib suppresses synovial Jak-stat signalling in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(Suppl):764.
  50. Yamana J, Iwahashi M, Kim M, et al. T-cell-related cytokines are inhibited in response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in contrast with TNF inhibitor. *Arthritis Rheum*. 2011;63(Suppl):18.
  51. Knudsen LS, Hetland ML, Johansen JS, et al. Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during treatment with Etanercept and Methotrexate or Etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite Methotrexate therapy. *Biomark Insights*. 2009;4:91–5.
  52. Ducreux O, Durez P, Galant C, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum*. 2014;66(1):15–23. DOI: 10.1002/art.38202.

# Мониторинг терапии ритуксимабом больных ревматоидным артритом посредством анализа экспрессии генов в периферической крови

Четина Е.В., Пиванова А.В., Кузьянц К.Х., Девятайкина А.Ю.,  
Лукина Г.В., Самаркина Е.Ю., Алексанкин А.П., Александрова Е.Н.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

Контакты: Елена Васильевна Четина; [etchetina@mail.ru](mailto:etchetina@mail.ru)

Contact: Elena Chetina; [etchetina@mail.ru](mailto:etchetina@mail.ru)

Поступила 23.12.13.

**Цель** – посредством анализа экспрессии генов в крови больных ревматоидным артритом (РА) определить предикторы эффективности терапии ритуксимабом (РТМ).

**Материал и методы.** Обследованы 16 больных РА (средний возраст  $53,4 \pm 10,8$  года, средняя длительность заболевания  $8,2 \pm 7,1$  года), получавших ранее без эффекта базисные противовоспалительные препараты и ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). Каждому пациенту проводился один курс лечения РТМ в дозе 0,5–1 г. В контрольную группу вошли 26 здоровых лиц. Клинический ответ оценивали по индексу активности заболевания DAS28, определяли также скорость оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточные уровни антител к циклическому цитруллинированному пептиду, С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора. Эрозии костей и сужение суставных щелей оценивали рентгенологически. Общую РНК выделяли из крови и использовали для оценки экспрессии генов *mTOR*, *ULK1*, *каспазы 3*, *p21*, *ФНО $\alpha$* , *катепсина К*, *матрилопротеиназы (ММП) 9*, *интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$* , *интерферона (ИФН)  $\gamma$*  и *циклооксигеназы (ЦОГ) 2* посредством обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Экспрессия всех исследованных генов была повышена ( $p < 0,05$ ) у больных РА по сравнению со здоровыми лицами в начале исследования. Терапия РТМ приводила к снижению ( $p < 0,05$ ) DAS28, СОЭ, уровня СРБ и деплеции CD19+ В-лимфоцитов. На фоне лечения РТМ не изменялись число эрозий и величина суставной щели. Отмечалось подавление экспрессии генов *mTOR*, *p21*, *каспазы 3*, *ULK1*, *ФНО $\alpha$* , *ИЛ1 $\beta$*  и *катепсина К* в крови до уровня здоровых лиц. Экспрессия *ММП9* также снижалась ( $p < 0,05$ ) по сравнению с началом исследования, однако оставалась значительно выше, чем в контроле, а значительных изменений в экспрессии *ИФН $\gamma$*  и *ЦОГ2* не происходило.

**Заключение.** Анализ экспрессии генов в крови может служить источником информации о состоянии больных РА в ходе терапии РТМ. Остаточная повышенная экспрессия *ММП9*, *ИФН $\gamma$*  и *ЦОГ2* после терапии может быть причиной сохранения активности РА и повторного обострения заболевания.

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

**Для ссылки:** Четина ЕВ, Пиванова АВ, Кузьянц КХ и др. Мониторинг терапии ритуксимабом больных ревматоидным артритом посредством анализа экспрессии генов в периферической крови. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):263–269.

## RITUXIMAB THERAPY MONITORING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS THROUGH PERIPHERAL BLOOD GENE EXPRESSION ANALYSIS

Chetina E.V., Pivanova A.V., Kuzikyants K.Kh., Devyataikina A.Yu.,  
Lukina G.V., Samarkina E.Yu., Aleksankin A.P., Aleksandrova E.N.

**Objective:** to determine the predictors of the efficiency of rituximab (RTM) therapy through analysis of blood gene expressions in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** Sixteen patients (mean age  $53.4 \pm 10.8$  years) with RA (mean duration  $8.2 \pm 7.1$  years) who had previously received disease-modifying antirheumatic drugs and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors without effects were examined. Each patient underwent a treatment cycle with RTM in a dose of 0.5–1 g. A control group included 26 healthy individuals. Clinical response was assessed with DAS28. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, C-reactive protein (CRP), and rheumatoid factor (RF) were estimated. Bone erosions and joint space narrowing were evaluated radiologically. RNA was isolated from blood and used to estimate the expression of the *mTOR*, *ULK1*, *caspase 3*, *p21*, *TNF- $\alpha$* , *cathepsin K*, *matrix metalloproteinase-9* (*MMP-9*), *interleukin-1 $\beta$*  (*IL-1 $\beta$* ), *interferon- $\gamma$*  (*IFN- $\gamma$* ), and *cyclooxygenase-2* (*COX-2*) genes by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction.

**Results.** At the beginning of the investigation, the expression of all the genes under study was increased ( $p < 0.05$ ) in the patients with RA versus the healthy individuals. RTM therapy resulted in reductions in DAS28, ESR, CRP levels, and CD10+ B lymphocyte depletion ( $p < 0.05$ ). There were no changes in the number of erosions and the width of the joint space during RTM therapy. The blood expression of the *mTOR*, *p21*, *caspase 3*, *ULK1*, *TNF- $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , and *cathepsin K* genes was suppressed to that of healthy individuals. As compared to the beginning of the investigation, the expression of *MMP-9* was also reduced ( $p < 0.05$ ); however, it remained far higher than that in the controls and no drastic changes occurred in the expression of the *IFN-p* and *COX-2* genes.

**Conclusion.** Blood gene expression analysis may serve as a source of information on the status of patients with RA during RTM therapy. The higher residual expression of *MMP-9*, *IFN- $\gamma$* , and *COX-2* may be a reason for the preserved activity of RA and its exacerbation.

**Key words:** rheumatoid arthritis; gene expression; peripheral blood; inflammation; joint lesion; rituximab.

**Reference:** Chetina EV, Pivanova AV, Kuzikyants KKh, et al. Rituximab therapy monitoring in patients with rheumatoid arthritis through peripheral blood gene expression analysis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):263–269.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-263-269>

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных аутоиммунных ревматических заболеваний, которое представляет собой комплексный системный многофакторный воспалительный процесс, включающий поражение суставов [1]. Хотя его этиология до конца не ясна, показано, что развитие РА сопровождается изменениями клеточного и гуморального иммунитета [2].

Известно, что В-лимфоциты играют критическую протекторную роль в поддержании здоровья (защищают от инфекции, атеросклероза и канцерогенеза, обеспечивают эффективность вакцин) [3]. Например, регуляторные В-клетки способны подавлять аутоиммунность [4] путем индукции анергии Т-лимфоцитов или экспансии регуляторных Т-лимфоцитов [5]. Эта активность опосредуется продукцией интерлейкина (ИЛ) 10 и трансформирующего фактора роста (ТФР)  $\beta$  [6, 7]. Помимо продукции антител, протективная роль В-клеток также опосредуется недостаточно изученными механизмами, независимыми от антител [8]. Вместе с тем нарушение В-клеточной толерантности при РА и других аутоиммунных заболеваниях приводит к синтезу аутоантител, активирующих систему комплемента и лимфоциты и индуцирующих воспаление и разрушение ткани [3].

В связи с этим одним из новых препаратов селективного действия, используемых в ревматологии, является ритуксимаб (РТМ). Это химерные моноклональные антитела мыши и человека IgG1k, связывающие поверхностный антиген CD20 [9], который экспрессируется на В-лимфоцитах, находящихся на разных стадиях дифференцировки, но не экспрессируется на предшественниках В-лимфоцитов или терминально дифференцированных плазматических клетках [10]. После связывания РТМ индуцирует деплецию В-лимфоцитов путем комплемент- и антителоопосредованной клеточной цитотоксичности, хотя некоторые нециркулирующие тканевые В-лимфоциты связываются с РТМ, но не погибают [11].

РТМ в комбинации с метотрексатом (МТ) уменьшает активность РА [12, 13]. Более того, РТМ значительно замедляет разрушение суставов при РА [14, 15], часто независимо от клинического ответа пациентов [14]. При этом сохранение симптомов РА несмотря на лечение РТМ коррелирует с сохранением плазматических клеток и синовиальных В-лимфоцитов [15].

Вместе с тем механизмы действия РТМ при РА не до конца ясны. Предполагается, что действие РТМ, прежде всего, связано с подавлением процессов, опосредованных В-лимфоцитами: продукции аутоантител, презентации антигенов Т-лимфоцитам, активации макрофагов и дендритных клеток [2]. Считается, что клиническое улучшение связано с уменьшением уровня антител в сыворотке [13, 16, 17], причем наилучший клинический ответ наблюдался при практически полной деплеции В-лимфоцитов после первой инфузии препарата [18].

Результаты терапии РТМ показывают, что помимо продуцирования антител В-лимфоциты выполняют дополнительные функции, поскольку часто количество аутоантител уменьшается как у ответивших, так и у не ответивших на лечение и их уровни не коррелируют с тяжестью проявлений заболевания [13, 19]. Кроме того, больные могут достичь ремиссии несмотря на сохранение антител в сыворотке [16].

Исследование молекулярных механизмов могло бы прояснить характер действия РТМ при РА. Однако они в достаточной степени не изучены. В настоящее время проведен ряд исследований, направленных на прогнозирование эффективности РТМ на основе особенностей экспрессии генов больных РА до использования препарата. В частности, показано, что ответившие на лечение имеют в синовии более высокие уровни экспрессии генов, связанных с функциями макрофагов и Т-лимфоцитов, низкие уровни экспрессии гена аргиназы (*ARG1*) и повышенную экспрессию генов фактора 1, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей (TRAF) 1 и TOLL-подобного рецептора (TLR) 4 [20], а также низкие уровни хемокина с последовательностью С-Х-С (CXCL13), который является хемоаттрактантом для В-лимфоцитов [21]. Одним из механизмов элиминации В-лимфоцитов может быть стимулирование их апоптоза [22, 23]. Напротив, у не ответивших на терапию повышена экспрессия интерферона (ИФН)  $\gamma$  [24] и генов тканевого ремоделирования [25].

Исследования динамики экспрессии генов на фоне терапии РТМ малочисленны. Так, в синовиальной ткани отмечалось снижение экспрессии генов, кодирующих иммуноглобулины, хемотаксис, активацию лейкоцитов и иммунный ответ; напротив, экспрессия генов, связанных с онтогенезом клеток и регенерацией тканей, усиливалась в ходе лечения РТМ [26]. Кроме того, у хорошо отвечавших на терапию РТМ в крови наблюдалось увеличение экспрессии генов кластера ИФН I типа [27].

Ранее проведенные нами исследования показали, что экспрессия тканеспецифических регуляторных генов *mTOR* (mammalian target of rapamycin), главного регулятора клеточного роста и пролиферации; *ULK1*, маркера аутофагии, способствующей более длительному, автономному выживанию клетки; *p21*, ингибитора циклин-зависимых киназ, подавляющего клеточное деление; *каспазы 3*, индикатора апоптозной активности; провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ ; а также протеаз *катепсина К* и *металлопротеиназы (ММП) 9*, ответственных за разрушение кости и хряща, нарушена в крови больных РА и они могут служить прогностическими маркерами тяжести заболевания и разрушения суставного хряща и кости [28–30]. Кроме того, нами было выявлено, что в ходе лечения МТ экспрессия вышеперечисленных генов изменяется и коррелирует с изменениями клинических, иммунологических и рентгенологических параметров, используемых для оценки состояния больного в клинической практике [31, 32].

В данной работе проанализированы изменения клинических, иммунологических, рентгенологических показателей и экспрессии генов *mTOR*, *ULK1*, *p21*, *каспазы 3*, *ММП9* и *катепсина К*, а также цитокинов *ФНО $\alpha$* , *ИЛ1 $\beta$* , *ИФН $\gamma$*  и *циклооксигеназы (ЦОГ) 2* у больных РА в ответ на терапию РТМ.

## Материал и методы

**Пациенты.** В исследование включены 15 серопозитивных и один серонегативный больной РА (2 мужчины и 14 женщин) в возрасте  $\geq 18$  лет (средний возраст  $53,4 \pm 10,8$  года), с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR)



1987 г. Длительность заболевания составляла в среднем  $8,2 \pm 7,1$  года (от 0,6 года до 27 лет). Ранее больные получали без эффекта базисные противовоспалительные препараты, а также ингибиторы ФНО $\alpha$ .

Больные проходили лечение в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН в 2010–2013 гг. Регистрационный номер клинического исследования 01200900996. Протокол исследования утвержден локальным комитетом по этике, информированное согласие получено от всех исследованных больных.

Критерием исключения являлось наличие противопоказаний для назначения генно-инженерных биологических препаратов в эффективных терапевтических дозах.

Все пациенты получали по одному курсу из двух инфузий РТМ (мабтеры): 8 – по 0,5 г, 8 – по 1 г на фоне терапии МТ в дозе 15–20 мг в неделю (7 из 16 больных), или лефлуномидом 20 мг/сут ( $n=2$ ), или азатиоприном 150 мг/сут ( $n=1$ ), или оксиклорохином 200–400 мг/сут ( $n=2$ ). 11 больных дополнительно получали метилпреднизолон по 3–12 мг в день, а 14 принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП: кеторол, найз, аркоксию или диклофенак). Каждый больной наблюдался одним и тем же ревматологом в течение всего периода исследования.

Контрольную группу составили 26 сопоставимых по полу и возрасту с группой больных (средний возраст  $51 \pm 13,2$  года) доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности.

**Клинические и лабораторные методы.** Для количественной оценки активности РА был использован индекс DAS28.

**Иммунологические методы.** Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке проводилось с использованием иммунонефелометрического метода на автоматическом анализаторе BN-100 (Dade Behring, Германия). Концентрация антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определялась иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield Diagnostic Limited (Великобритания) согласно инструкции фирмы-производителя. Количество CD19+ В-лимфоцитов в периферической крови определяли методом проточной цитофлюориметрии с использованием набора моноклональных антител Cyto-Stat Tetra Chrome CD45-FITC/CD56-RD-1/CD19-ECD/CD3-PC5 и Cyto-Stat Tetra Chrome CD45-FITC/CD56-RD-1/CD8-ECD/CD3-PC5 на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 согласно инструкции фирмы-производителя (Beckman Coulter, США).

**Инструментальные методы.** Всем пациентам проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции в начале исследования и через год после первой инфузии РТМ. Для оценки прогрессирования изменений суставов использовали метод Sharp в модификации van der Heijde. При этом подсчитывали эрозии и сужение суставных щелей в 16 суставах каждой кисти и в 6 суставах каждой стопы. Счет числа эрозий и сужения суставной щели регистрировали для каждой кисти и каждой стопы, вычисляли среднее значение оценок, данных двумя сотрудниками отдела рентгенологии ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН.

**Молекулярно-биологические методы.** Общую РНК выделяли из цельной крови, используя коммерческий

набор РИБО-золь-А («ИнтерЛабСервис», Москва) согласно инструкции фирмы-производителя. Обратнотранскриптазную реакцию проводили с использованием коммерческого набора Реверта-Л («ИнтерЛабСервис», Москва) согласно инструкции фирмы-производителя. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени проводили с использованием прибора модели 7300 Applied Biosystems и наборов для оценки экспрессии генов (Applied Biosystems, USA): *mTOR* (Hs0023522\_m1), *ULK1* (Hs00177504\_m1), *p21* (Hs00355782\_m1), *каспазы 3* (Hs00263337\_m1), *ФНО $\alpha$*  (Hs00174128\_m1), *ММП9* (Hs00234579\_m1), *катепсина К* (Hs00166156\_m1), *ИЛ1 $\beta$*  (Hs00174097\_m1), *ЦОГ2* (Hs00153133\_m1) и *ИФН $\gamma$*  (Hs00855471\_m1), как описано ранее [33, 34].  $\beta$ -Актин использовали в качестве эндогенного контроля.

**Статистический анализ.** Данные количественных экспериментов представлены как медиана [25-й; 75-й перцентили]. Анализы выполняли в двух повторностях. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для статистической обработки результатов использовали тесты Манна–Уитни и Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ . Статистически значимые различия по сравнению с контролем отмечены (\*) звездочкой, по сравнению с началом исследования – знаком (\*).

## Результаты

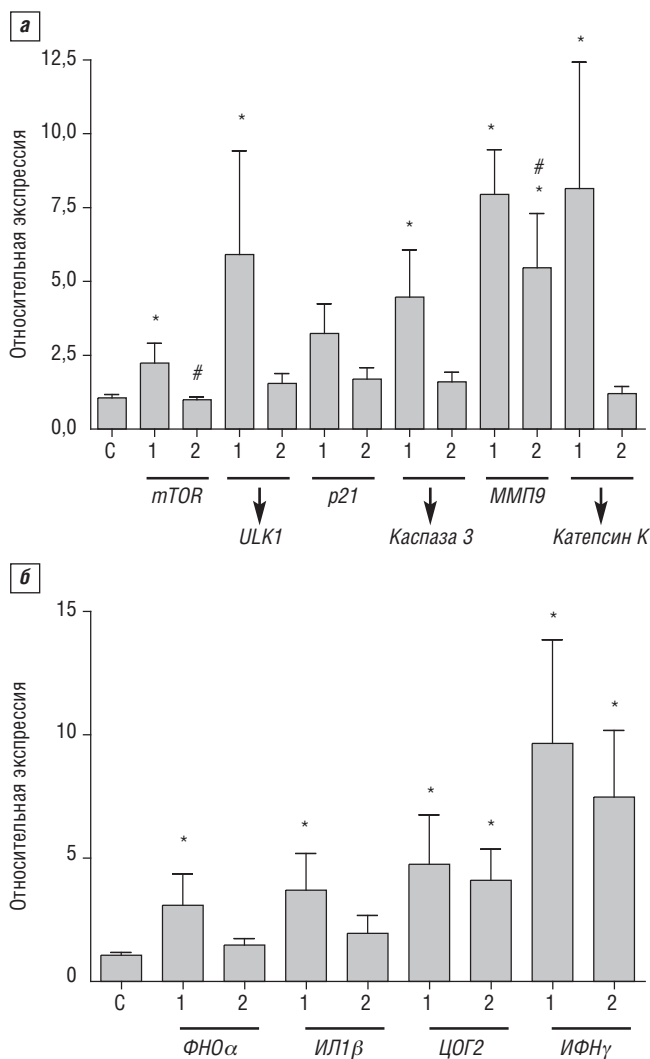
**Характеристика больных РА ( $n=16$ ).** В начале исследования 7 больных имели II рентгенологическую стадию по Штейнбрюкеры, 7 – III стадию, 2 – IV стадию. Все пациенты соответствовали II функциональному классу по критериям ACR. Большинство больных данной подгруппы (14 из 16) имели высокую активность заболевания (DAS28  $>5,1$ ) в начале исследования (табл. 1). После введения РТМ отмечалось значительное уменьшение индекса DAS28 ( $p=0,0005$ ). При этом медиана дельты DAS28 составила 2,5 [0,4; 4,9]. У 10 больных DAS28 снижался не менее чем на 1,2. Ремиссия (DAS  $<2,6$ ) отмечена у 3, а низкая активность (3,2  $>$  DAS  $>2,6$ ) – у 5 больных. У 4 больных активность заболевания после лечения РТМ снижалась до умеренной (3,2  $<$  DAS  $<5,1$ ) и еще у 4 больных – оставалась высокой (DAS  $>5,1$ ). В соответствии с критериями эффективности терапии Европейской антиревматической лиги (EULAR) DAS28 терапия РТМ оказалась неэффективна у 4 из 16 больных РА, у остальных отмечался удовлетворительный эффект. СОЭ и уровень СРБ, несмотря на значительное уменьшение ( $p < 0,05$ ), нормализовались только у 8 и 4 больных соответственно и оставались повышенными в большинстве случаев (см. табл. 1). Уровни АЦЦП и РФ изменялись незначительно. При этом сероконверсию наблюдали у двух больных, и при повторном обследовании уровень IgM РФ у них соответствовал норме. После первого курса терапии РТМ у всех исследованных больных наблюдали практически полную деплецию CD19+В-лимфоцитов ( $p=0,0002$ ).

**Оценка экспрессии генов в крови больных РА ( $n=16$ ).** В начале исследования у больных РА была значительно ( $p < 0,05$ ) повышена экспрессия большинства исследуемых генов, за исключением *p21*, по сравнению с контролем (см. рисунок). Терапия РТМ приводила к значитель-



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

Пациенты	До лечения (n=16)	Через 6 мес (n=16)	p
РФ, МЕ/л	282,5 [143,5; 455]	172 [96,5; 538,5]	0,67
АЦЦП, ЕД/мл	200 [111,6; 332,2]	328,5 [121,2; 501]	0,54
СРБ, мг/мл	27,1 [11,6; 44,1]	7,9 [5,6; 20,2]	0,01
СОЭ, мм/ч	45 [35,5; 62,5]	21 [16,5; 36]	0,001
DAS28	6,3 [5,7; 7,1]	3,5 [2,7; 5,1]	0,0005
$\Delta$ DAS28		2,5 [0,9; 3,7]	
Скованность, мин	135 [45; 210]	7,5 [0; 35]	0,001
Число припухших суставов	7 [2,5; 10,5]	1 [0,5; 4]	0,001
Число болезненных суставов	16,0 [10; 23,05]	2 [1; 7]	0,001
Общий счет эрозий по Шарпу (n=7)	7 [0; 22]	6 [0; 22]	0,5
Общий счет сужений по Шарпу (n=7)	65 [19; 91]	76 [33; 91]	0,25
Содержание CD19+ В-лимфоцитов, %	10,3 [4,2; 13,5]	0,06 [0; 0,32]	0,0002



Относительная экспрессия генов *mTOR*, *ULK1*, *p21*, *каспазы 3*, *катепсина К*, желатиназы *MMP9* (а) и *FНОα*, *ИЛ1β*, *ЦОГ2* и *ИФНγ* (б) в крови больных РА (n=16) до (1) и после (2) одного курса лечения РТМ по сравнению со здоровыми лицами – контроль (С; n=26). Статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с уровнем экспрессии гена в контроле обозначены звездочкой (\*); статистически значимые различия по сравнению с уровнем экспрессии гена в начале исследования обозначены знаком (#).

ному снижению экспрессии *mTOR* ( $p=0,05$ ) и *MMP9* ( $p=0,01$ ) по сравнению с исходным уровнем. Экспрессия остальных исследованных генов также снижалась, однако эта динамика не достигла уровня статистической достоверности. Вместе с тем экспрессия большинства исследованных генов становилась сравнимой с их экспрессией у здоровых лиц ( $p > 0,05$ ), лишь уровни экспрессии *MMP9*, *ЦОГ2* и *ИФНγ* оставались значительно выше, чем в контроле ( $p < 0,01$ ).

Следовательно, терапия РТМ может обеспечивать нормализацию экспрессии ряда генов, ответственных за рост, пролиферацию, выживание, апоптоз клеток, за разрушение костной ткани и синтез провоспалительных цитокинов *FНОα* и *ИЛ1β*.

Наблюдалась положительная корреляция уровня РФ с экспрессией *p21* ( $r=0,605$ ,  $p=0,01$ ), *катепсина К* ( $r=0,607$ ,  $p=0,02$ ), *ЦОГ2* ( $r=0,529$ ,  $p=0,03$ ) и *ИФНγ* ( $r=0,592$ ,  $p=0,01$ ). Уровень АЦЦП в конце исследования коррелировал с исходным уровнем экспрессии *mTOR*, *ULK1*, *p21*, *FНОα* и *MMP9* (табл. 2). Сывороточное содержание РФ в конце терапии также положительно коррелировало с исходными уровнями экспрессии *p21* и *катепсина К*. В то же время наблюдалась отрицательная корреляция исходной экспрессии *ULK1* и *MMP9* с числом болезненных суставов; *MMP9* – с числом эрозий в конце исследования.

### Обсуждение

Новые данные о возможных молекулярных механизмах заболевания позволяют заменить неспецифические иммуносупрессорные препараты на медикаменты, оказывающие селективное воздействие на разные типы клеток, цитокины и сигнальные пути. Такая терапия позволит увеличить эффективность лечения, уменьшить токсичность и получить новые представления о патогенезе болезни [2].

В данном исследовании мы показали, что использование РТМ при РА обеспечивало практически полную деплецию В-лимфоцитов в крови. Это согласуется с данными других исследователей, которые также показали, что ответ на РТМ сопровождается значительным снижением числа В-лимфоцитов [18].

Кроме того, наблюдалось значительное улучшение клинических параметров. Снижалась активность заболевания по DAS28, уменьшались скованность, число при-

**Таблица 2** Коэффициенты корреляции (по Спирмену) экспрессии генов в начале исследования с клиническими и иммунологическими показателями в конце первого курса терапии РТМ у больных РА (n=16)

Показатель	Экспрессия генов в начале исследования						
	<i>mTOR</i>	<i>ULK1</i>	<i>p21</i>	<i>каспаза 3</i>	<i>ФНО<math>\alpha</math></i>	<i>ММП9</i>	<i>катепсин К</i>
АЦЦП	0,557 (p=0,03)	0,736 (p=0,004)	0,531 (p=0,05)	0,710 (p=0,006)	0,614 (p=0,01)	0,600 (p=0,02)	
РФ			0,582 (p=0,01)				0,616 (p=0,01)
Число болезненных суставов		-0,514 (p=0,04)				-0,532 (p=0,03)	
Число эрозий (n=7)						-0,882 (p=0,008)	

пухших и болезненных суставов, СОЭ, уровень РФ и СРБ. Большинство больных РА (n=10) имели снижение уровня DAS28>1,2. Однако при этом активность заболевания у большинства больных снижалась до умеренной (3,2<DAS<5,1) и сохранялось повышение уровней РФ, АЦЦП, СРБ, СОЭ, болезненности, припухлости суставов и утренней скованности.

Поскольку практически все аспекты фенотипа заболевания представляют патофизиологические процессы, кодируемые генами и их продуктами, которые, таким образом, определяют уникальную биологию болезни [35], исследование изменения экспрессии генов в крови больных РА при терапии РТМ позволили определить некоторые механизмы действия препарата на молекулярном уровне.

В частности, улучшение клинической картины заболевания сопровождалось снижением изначально повышенной экспрессии генов, ответственных за регуляцию клеточной пролиферации (*mTOR*, *p21*), выживания (*ULK1*) и апоптоза (*каспазы 3*) до уровня здоровых лиц. Это свидетельствует о восстановлении клеточного гомеостаза периферических клеток крови. А поскольку данные гены не являются тканеспецифичными, не исключены аналогичные изменения в тканях других органов больных РА при терапии РТМ. Следует также отметить, что в этом состоит отличие действия РТМ от МТ, при использовании которого для терапии больных РА экспрессия *ULK1*, *p21* и *каспазы 3* оставалась повышенной [31, 32]. Снижение экспрессии *каспазы 3* у обследованных больных РА до уровня здоровых лиц в результате терапии РТМ ставит под сомнение утверждение о том, что одним из механизмов элиминации В-лимфоцитов может быть стимулирование их апоптоза [22, 23], и согласуется с ранее полученными данными о том, что способность РТМ индуцировать апоптоз чрезвычайно низка [23]. Вместе с тем пока остается неясен механизм ингибирующего действия РТМ на исследованные нами тканеспецифические регуляторные гены.

Значительное снижение (до уровня здорового контроля) экспрессии *катепсина К* – главного гена, ответственного за разрушение кости [36], – которое сопровождалось отсутствием прогрессирования деструкции суставов, может служить одним из показателей антидеструктивного действия препарата. Однако для окончательных выводов необходимы дополнительные более длительные исследования, включающие большее число больных.

Продолжение воспалительного процесса, проявляющегося в сохранении припухлости суставов у 12 из 16 больных, несмотря на снижение уровней экспрессии *ФНО $\alpha$*  и *ИЛ1 $\beta$*  до контрольных значений, вероятно, обусловлено

сохранением высокой экспрессии *ЦОГ2* и *ИФН $\gamma$* . Кроме того, сохраняющаяся у большинства обследованных больных (n=13) болезненность суставов может быть связана с высокой экспрессией *ММП9* и *ЦОГ2*, поскольку ранее отмечалось участие белков, кодируемых этими генами, в развитии нейропатической боли в исследованиях на животных [37, 38].

Важно также отметить, что выявленная нами отрицательная корреляция между экспрессией генов *ULK1* и *ММП9* в начале исследования с числом болезненных суставов и числом эрозий в конце терапии соответственно может свидетельствовать о том, что больные с высокой экспрессией этих генов будут более активно отвечать на терапию РТМ, поэтому контроль экспрессии данных генов перед терапией может быть экономически обоснован.

В целом наше исследование показывает, что при лечении РТМ частичное улучшение клинических показателей больных РА сопровождается снижением экспрессии тканеспецифических регуляторных генов *mTOR*, *ULK1*, *p21*, *каспазы 3*, цитокинов *ФНО $\alpha$* , *ИЛ1 $\beta$*  и протеиназы *катепсина К* до уровня нормы. Сохранение высокой экспрессии *ММП9*, *ИФН $\gamma$*  и *ЦОГ2* может быть причиной низкого процента ремиссии, а также сохранения болезненности и припухлости суставов у большинства больных РА после одного курса терапии РТМ. Кроме того, высокие исходные уровни экспрессии *ULK1* и *ММП9* ассоциировались с положительной динамикой отдельных клинических и лабораторных признаков РА на фоне терапии РТМ.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

#### Благодарности

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов в Материалах XVIII Российского национального конгресса «Человек и его здоровье». Санкт-Петербург, 16–18 октября 2013 г., с. 86–87; в Материалах I Евразийского конгресса ревматологов, Алматы, Казахстан, 15–17 мая 2012 г., с. 112–113; в Материалах VII Всероссийской конференции ревматологов России, Владимир, 23–26 мая 2012 г., № 204, с. 55; в материалах European League Against Rheumatism (EULAR), Annual Symposium, Ann Rheum Dis. 2012;71(Suppl 3):668.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 55–93. [Nasonov EL. Application rituximab at rheumatoid arthritis. In: *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 55–93.]
- Tuscano JM, Sands J. B cell reductive therapy with rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2009;3:225–32. Epub 2009 Jul 13. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/BTT.S3168>.
- Chan OT, Madaio MP, Shlomchik MJ. The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. *Immunological Reviews*. 1999;169:107–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.1999.tb01310.x>.
- Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes – key regulators of immunity. *Curr Opin Immunol*. 2008;20:332–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2008.03.003>. Epub 2008 Apr 15.
- Fillatreau S, Gray D, Anderton SM. Not always the bad guys: B cells as regulators of autoimmune pathology. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(5):391–7. DOI: 10.1038/nri2315.
- Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, et al. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*. 2002;3(10):944–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni833>. Epub 2002 Sep 3.
- Reichardt P, Dornbach B, Rong S, et al. Naive B cells generate regulatory T cells in the presence of a mature immunologic synapse. *Blood*. 2007;110(5):1519–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-10-053793>. Epub 2007 Mar 28.
- Anolik JH, Looney RJ, Lund FE, et al. Insights into the heterogeneity of human B cells: diverse functions, roles in autoimmunity, and use as therapeutic targets. *Immunol Res*. 2009 Dec;45(2–3):144–58. DOI: 10.1007/s12026-009-8096-7.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83(2):435–45.
- Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, et al. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood*. 1984;63(6):1424–33.
- Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:467–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517>.
- 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(9):2793–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
- 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(25):2572–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032534>.
- Keystone EC, Emery P, Peterfy CG, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):216–21. DOI: 10.1136/ard.2007.085787. Epub 2008 Apr 3.
- Thurlings RM, Vos K, Wjbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):917–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.080960>. Epub 2007 Oct 26.
- Ferraro AJ, Drayson MT, Savage CO, MacLennan IC. Levels of autoantibodies, unlike antibodies to all extrinsic antigen groups, fall following B cell depletion with rituximab. *Eur J Immunol*. 2008;38(1):292–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.200737557>.
- Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2146–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11181>.
- Dass S, Rawstron A, Vital E, et al. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2993–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23902>.
- Higashida J, Wun T, Schmidt S, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2109–15.
- Julia A, Barcelo M, Erra A, et al. Identification of candidate genes for rituximab response in rheumatoid arthritis patients by microarray expression profiling in blood cells. *Pharmacogenomics*. 2009 Oct;10(10):1697–708. DOI: 10.2217/pgs.09.99.
- Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, et al. CXCL13: a novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):603–10. DOI: 10.1093/rheumatology/keq337. Epub 2010 Nov 23.
- Maloney DG, Smith B, Appelbaum FR. The anti-tumor effect of monoclonal anti-CD20 antibody (mAb) therapy includes direct antiproliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) cell lines. *Blood*. 1996;88 (Suppl 1):637.
- Van Meerten T, van Rijn RS, Hol S, et al. Complement-induced cell death by rituximab depends on CD20 expression level and acts complementary to antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(13):4027–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0066>.
- Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 27;14(2):R95. DOI: 10.1186/ar3819.
- Hogan VE, Holweg CT, Choy DF, et al. Pretreatment synovial transcriptional profile is associated with early and late clinical response in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1888–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201115.
- Gutierrez-Roelens I, Galant C, Theate I, et al. Rituximab treatment induces the expression of genes involved in healing processes in the rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5):1246–54. DOI: 10.1002/art.30292.
- Vosslander S, Raterman HG, van der Pouw Kraan TC, et al. Pharmacological induction of IFN type I activity following therapy with rituximab determines clinical response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1153–9. DOI: 10.1136/ard.2010.147199. Epub 2011 Mar 27.
- Tchetina EV, Demidova NV, Semyonova LA, et al. Differential expression of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the peripheral blood of early-stage rheumatoid arthritis patients as a prognostic marker of the disease activity and knee joint destruction: a two year follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:675.
- Четина ЕВ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Гетерогенность первичных больных ревматоидным артритом по экспрессии генов в крови: теоретические основы дифференциального подхода к терапии. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):24–30. [Tchetina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Heterogeneity of early rheumatoid arthritis patients according to blood gene expression: theoretical bases of a differential therapy approach. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):24–30. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-57>.
- Четина ЕВ, Семенова ЛА, Логунов АЛ и др. Повышенная экспрессия регуляторных генов в крови и суставном хряще

- больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(4):44–8. [Chetina EV, Semyonova LA, Logunov AL, et al. Enhanced regulatory gene expressions in the blood and articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(4):44–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1111>.
31. Tchetina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Rheumatoid factor positivity is associated with increased joint destruction and upregulation of matrix metalloproteinase 9 and cathepsin K gene expression in the peripheral blood in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:457876. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/457876>. Epub 2013 Nov 14.
  32. Четина ЕВ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Регистрация изменения экспрессии генов в крови как дополнительный инструмент мониторинга терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):654–61. [Chetina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Analysis of gene expression in blood as an additional tool to monitor methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):654–61. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-654-61>.
  33. Четина ЕВ, ДиБатиста Д, Пул АР. Роль простагландина E2 в ингибировании разрушения коллагена суставного хряща больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2009;48(3):18–24. [Chetina EV, DiBattista D, Pool AR. Prostaglandin E2 role in inhibition of joint cartilage collagen destruction in patients with osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;48(3):18–24. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1308>.
  34. Tchetina EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*. 2013;2013:461486. DOI: [10.1155/2013/461486](http://dx.doi.org/10.1155/2013/461486). Epub 2013 Jun 25.
  35. Verweij CL, Vosslander S. New insight in the mechanism of action of rituximab: the interferon signature towards personalized medicine. *Discov Med*. 2011 Sep;12(64):229–36.
  36. Troen BR. The role of cathepsin K in normal bone resorption. *Drug News Perspect*. 2004;17(1):19–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1358/dnp.2004.17.1.829022>.
  37. Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *Nat Med*. 2008 Mar;14(3):331–6. DOI: [10.1038/nm1723](http://dx.doi.org/10.1038/nm1723). Epub 2008 Feb 10.
  38. Vardeh D, Wang D, Costigan M, et al. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J Clin Invest*. 2009 Feb;119(2):287–94. DOI: [10.1172/JCI37098](http://dx.doi.org/10.1172/JCI37098). Epub 2009 Jan 5.



# Динамика частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца и величины интервала $Q-T$ у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом

Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Диана Сергеевна Новикова; [irramnlab@rambler.ru](mailto:irramnlab@rambler.ru)

**Contact:** Diana Novikova; [irramnlab@rambler.ru](mailto:irramnlab@rambler.ru)

Поступила 24.02.14

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с доказанно высоким кардиоваскулярным риском. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), снижение variability ритма сердца (ВРС) и увеличение интервала  $Q-T$  рассматриваются как предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД). При РА происходит выраженное повышение ЧСС, уменьшение ВРС и увеличение интервала  $Q-T$ , в основном за счет факторов, отражающих тяжесть заболевания. Ритуксимаб (РТМ) успешно применяется для лечения пациентов с высокой активностью РА. В то же время существуют лишь единичные данные о влиянии препарата на сердечно-сосудистую систему.

**Цель** — изучить динамику ЧСС, показателей ВРС и величины интервала  $Q-T$ , полученных при холтеровском мониторинговании электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) у женщин с РА на фоне лечения РТМ в течение 6 мес наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включено 55 женщин (средний возраст 50 лет) с достоверным диагнозом РА и высокой активностью заболевания. Обследование пациентов проводили через 6 мес после введения РТМ. РТМ вводили внутривенно капельно дважды (у 22% больных в дозе 500 мг, у 78% больных — 1000 мг) на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Больные РА были разделены на две группы: группа 1 ( $n=41$ ) — с удовлетворительным/хорошим эффектом РТМ по критериям EULAR, группа 2 ( $n=14$ ) — с отсутствием эффекта препарата. В результате анализа 24-часовых записей ХМ-ЭКГ автоматически получали показатели ЧСС и значения средней длительности скорректированного интервала  $Q-T$  ( $Q-T_c$ ). Временные показатели ВРС, полученные при ХМ-ЭКГ, нормировали по возрасту и средней ЧСС (SDNNn, RMSSDn, pNN50n).

**Результаты.** Исходные показатели ЧСС<sub>мин</sub> и ЧСС<sub>ср</sub> были выше, а SDNNn ниже в 1-й группе больных РА по сравнению с таковыми у пациенток 2-й группы ( $p<0,05$ ). Терапия РТМ в 1-й группе сопровождалась снижением ЧСС<sub>ср</sub> и ЧСС<sub>мин</sub> на 8% и увеличением SDNNn на 3%, RMSSDn на 26%, pNN50n на 33%, тогда как во 2-й группе достоверной динамики ЧСС и показателей ВРС не выявлено. Снижение ЧСС<sub>ср</sub> на фоне терапии РТМ ассоциировалось с уменьшением концентрации С-реактивного белка, индекса HAQ ( $p<0,01$ ), увеличение gMSSDn и pNN50n — с уменьшением индекса HAQ, СОЭ и DAS28 ( $p<0,01$ ). На фоне терапии РТМ различий величины  $Q-T_c$  через 6 мес в 1-й и 2-й группах не выявлено. Таким образом, эффективная терапия РТМ сопровождается снижением ЧСС и улучшением показателей ВРС.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; частота сердечных сокращений; variability ритма сердца; интервал  $Q-T$ ; ритуксимаб.

**Для ссылки:** Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимова ЕВ и др. Динамика частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца и величины интервала  $Q-T$  у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):270–276.

## CHANGES IN HEART RATE, HEART RATE VARIABILITY AND QT INTERVAL IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING RITUXIMAB TREATMENT Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimova E.V., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L.

Rheumatoid arthritis (RA) is a proven high cardiovascular risk disease. High heart rate (HR), lower heart rate variability (HRV), and increased QT interval are considered as predictors of cardiovascular events in patients with coronary heart disease, chronic heart failure, and diabetes mellitus. In RA, there is a pronounced rise in HR, a reduction in HRV, and an increase in QT interval mainly due to the factors reflecting the severity of the disease. Rituximab (RTM) is successfully used to treat patients with high RA activity. At the same time there are only a few pieces of evidence for the effect of the drug on the cardiovascular system.

**Objective:** to study changes in HR, HRV, and QT interval values obtained during electrocardiography (ECG) Holter monitoring (ECG HM) in RTM-treated women during a 6-month follow-up.

**Subjects and methods:** The investigation enrolled 55 women (mean age 50 years) with a definite diagnosis of RA and its high activity. The patients were examined 6 months after administration of RTM. The latter was infused intravenously twice (500 and 1000 mg in 22% and 78% of the patients, respectively) during therapy with disease-modifying antirheumatic and non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids. The RA patients were divided into two groups: 1) a satisfactory/good effect of RTM according to the EULAR criteria ( $n = 41$ ); 2) no effect ( $n = 14$ ). Analysis of 24-hour ECG HM yielded the values of HR and mean duration of corrected QT interval (QTc). The timing HRV values obtained at ECG HM were standardized from age and mean HR (SDNNn, RMSSDn, and pNN50n).

**Results.** The baseline HR<sub>min</sub> and HR<sub>mean</sub> values were higher and SDNNn was lower in the RA patients in Group 1 than those in Group 2 ( $p < 0.05$ ). In Group 1, RTM therapy was accompanied by a reduction in HR<sub>mean</sub> and HR<sub>min</sub>

by 8% and by an increase in SDNNn by 3%, RMSSDn by 26%, and pNN50n by 33% whereas no significant changes in HR and HRV were found in Group 2. The RTM therapy-induced HRmean decrease was associated with the reductions of C-reactive protein concentration and HAQ disability index ( $p < 0.01$ ), the increases of rMSSDn and pNN50n associated with lower HAQ index, ERS, and DAS28 ( $p < 0.01$ ). There were no differences in QTc in Groups 1 and 2 during 6 months after RTM therapy. Thus, effective RTM therapy is attended by reduced HR and improved HRV values.

**Key words:** rheumatoid arthritis; heart rate; heart rate variability; QT interval; rituximab.

**Reference:** Novikova DS, Popkova TV, Gerasimova EV, et al. Changes in heart rate, heart rate variability and QT interval in women with rheumatoid arthritis during rituximab treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):270–276.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-270-276>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. В России РА страдают около 900 тыс. человек — почти 1% взрослого населения. Наиболее часто РА поражает людей в возрасте 30–50 лет, женщины заболевают в 5 раз чаще мужчин [2, 3].

РА — заболевание с доказанно высоким кардиоваскулярным риском [4, 5]. Основными причинами высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [6, 7]. Риск ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта — в 1,9 раза, ХСН — в 1,8 раза по сравнению с общей популяцией [2, 8], причем его резкое увеличение отмечено уже в дебюте заболевания [9].

Системное воспаление, лежащее в основе РА, приводит к развитию дислипидемии, дисфункции эндотелия, запуску ремоделирования сердечно-сосудистой системы, повышению протромбогенного потенциала [10], что может способствовать нарушению вегетативной регуляции сердечной деятельности [11]. В свою очередь, нарушения нейроморальной регуляции кровообращения играют важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Определение частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей variability ритма сердца (ВРС) и величины интервала  $Q-T$  признано наиболее информативным и доступным методом оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [12, 13]. Высокая ЧСС в покое, снижение ВРС и увеличение интервала  $Q-T$  ассоциируются с повышением риска ССО у больных, перенесших ИМ, страдающих ХСН любой этиологии [14–17].

Учитывая ключевую роль хронического аутоиммунного воспаления в развитии ССО при РЗ, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии [2]. Ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к CD20-молекуле В-лимфоцитов, успешно применяется для лечения пациентов с высокой активностью РА [18]. В то же время существуют лишь единичные сообщения о влиянии препарата на сердечно-сосудистую систему. Проведено несколько пилотных исследований, в которых отмечалось благоприятное влияние РТМ на липидный профиль и эндотелиальную функцию у больных РА [19–22].

**Цель исследования** — изучить динамику ЧСС, показателей ВРС и величины интервала  $Q-T$ , полученных при холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) у женщин с РА на фоне лечения РТМ в течение 6 мес наблюдения.

## Материал и методы

В исследование включено 55 женщин с достоверным диагнозом РА [23] и высокой активностью заболевания (DAS28  $\geq 5,2$ ) [24]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Возраст больных РА составил в среднем 50 лет, продолжительность болезни — 98 мес, DAS28 — 6,2 балла (табл. 1). Преобладали пациентки, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с рентгенологической стадией по Steinbrocker  $\geq$  II. Средний индекс HAQ составил 1,77 балла. Системные проявления РА наблюдались у 47% больных: ревматоидные узелки — у 22,3%, нейропатия — у 21%, кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит) — у 6,5%, серозит — у 3,5% и поражение глаз — у 5,2% больных.

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 86% больных, из них метотрексат (МТ) — 55%, лефлуномид (ЛЕФ) — 38%, другие БПВП (плаквенил, сульфасалазин, хлорбутин) — 7%. Доза БПВП не менялась в течение всего периода наблюдения.

У всех пациенток с РА в анамнезе наблюдалось отсутствие лечебного эффекта или непереносимость двух и более БПВП. У 38% из них перед началом терапии

**Таблица 1** Характеристика женщин с РА (n=55) перед назначением РТМ

Показатель	Значение
Возраст, годы	50,4±1,7
Возраст начала заболевания, годы	42,1±1,6
Длительность болезни, мес	98±9
DAS28	6,2±0,1
Индекс HAQ, баллы	1,77±0,1
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), %	2/33/38/27
Системные проявления РА, %	47
РФ+, %	82
АЦЦП+, %	79
Применение ГК, %	80
Доза ГК, мг/сут	7,5±0,5
Использование БПВП, %:	86
МТ, %	55
доза МТ, мг/нед	12,1±0,38
ЛЕФ, %	38
доза ЛЕФ, мг/сут	20
другие БПВП, %	7
Неэффективность ингибиторов ФНО $\alpha$ в анамнезе	38

**Примечание.** Данные представлены в виде  $M \pm m$ , если не указано иначе. ГК — глюкокортикоиды, ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

РТМ была отмечена неэффективность ингибиторов ФНО $\alpha$ . Обследование пациентов проводили через 6 мес после введения РТМ. РТМ вводили внутривенно капельно с интервалом в 2 нед: 12 (22%) пациентам в дозе 500 мг, 43 (78%) – в дозе 1000 мг, на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами и ГК. У всех больных отмечена хорошая переносимость РТМ. Клиническую эффективность лечения оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) через 6 мес [25]. Больные были разделены на две группы: в 1-ю вошла 41 (75%) пациентка с хорошим и удовлетворительным эффектом препарата, во 2-ю – 14 (25%) пациенток, у которых РТМ был неэффективен.

**Критериями исключения** из исследования являлись: возраст старше 60 лет, ИБС (стенокардия, перенесенный ИМ), клинические проявления ХСН II–IV функционального класса, мозговой инсульт, сахарный диабет (СД), клапанные пороки сердца, ожирение 3–4-й степени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологические, инфекционные заболевания, клинически значимые заболевания щитовидной железы, непереносимость назначенной медикаментозной терапии, отказ пациента от участия в исследовании. Лица, у которых имелась необходимость регулярного приема дополнительной медикаментозной терапии в связи с наличием сопутствующих заболеваний (гипотензивных, гиполипидемических, антиаритмических препаратов), также не включались в исследование.

ХМ-ЭКГ проводилось с использованием трехканального монитора («Астрокард», ЗАО «Медитек», Россия). Мониторирование ЭКГ начинали в утренний период, до 12 часов. К рассмотрению не принимали записи, в которых количество артефактов превышало 5% от общего числа детектированных сигналов, а также записи продолжительностью <20 ч. В результате анализа записей ХМ-ЭКГ автоматически получали следующие показатели частоты синусового ритма сердца за сутки: ЧСС<sub>ср</sub> – средняя частота синусового ритма сердца за сутки, ЧСС<sub>макс</sub> – максимальная частота за 24 ч наблюдения, рассчитанная по 5 смежным интервалам R–R синусового происхождения, ЧСС<sub>мин</sub> – минимальная частота синусового ритма за сутки, рассчитанная по 5 смежным интервалам N–N. Анализ временных показателей ВРС проводили в 24-часовом отрезке, определяли: MeanNN – среднее значение интервалов R–R синусового происхождения (N–N) за весь исследуемый период; RMSSD – корень квадратный из суммы квадратов разностей смежных

N–N интервалов за 24-часовой период; pNN50 – количество интервалов N–N, отличающихся от предыдущих по модулю более чем на 50 мс, выраженное в процентах к общему количеству интервалов NN. Далее было проведено нормирование изучаемых показателей ВРС по возрасту и средней ЧСС согласно описанному алгоритму [26]. В качестве критериев нормальных значений использовали показатели ВРС, рассчитанные в контрольной группе (<5-го процентиля для всех изучаемых параметров ВРС): SDNNn <112 мс, RMSSDn <22мс, pNN50n <2,9%. Значения средней длительности скорректированного интервала Q–T (Q–T<sub>c</sub> сутки, Q–T<sub>c</sub> день, Q–T<sub>c</sub> ночь) рассчитывались автоматически.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунофлуориметрическим методом с помощью автоматического анализатора BN ProSpec (Siemens, Германия). Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield (Великобритания).

**Статистический анализ результатов** проводили с помощью программы SPSS 15.0. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты для дискретных или параметры для непрерывных переменных, используя стандартное представление M $\pm$ m [27]. Достоверность различия распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрические критерии Манна–Уитни. Связанные выборки анализировали при помощи Z-критерия Уилкоксона. При сравнении частот между группами пользовались критерием  $\chi^2$  (для таблиц 2 $\times$ 2 – в точном решении Фишера). Анализ связи между непрерывными переменными проводили с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при p<0,05.

**Результаты**

В 1-й группе больных РА зарегистрировано значительное снижение DAS28, HAQ, концентраций IgM РФ, СРБ и СОЭ, тогда как во 2-й группе наблюдалась лишь тенденция к снижению этих показателей (табл. 2).

Исходные показатели ЧСС<sub>мин</sub> и ЧСС<sub>ср</sub> были достоверно выше в 1-й группе больных РА по сравнению с таковыми у пациенток 2-й группы (табл. 3). Терапия РТМ в 1-й группе сопровождалась снижением минимальной и средней ЧСС на 8%, тогда как во 2-й группе достоверной динамики ЧСС не выявлено (см. табл. 3). Снижение ЧСС<sub>ср</sub> на фоне терапии РТМ прямо ассоциировалось с уменьшени-

**Таблица 2** Динамика DAS28, HAQ, концентрации РФ IgM, АЦЦП, СРБ, СОЭ на фоне терапии РТМ

Показатели	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=14)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
DAS28	6,3 $\pm$ 0,12	3,5 $\pm$ 0,1*	6,2 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,3
HAQ, баллы	1,78 $\pm$ 0,09	0,80 $\pm$ 0,07*	1,80 $\pm$ 0,1	1,35 $\pm$ 0,16
РФ IgM, МЕ/мл	488 $\pm$ 138	100 $\pm$ 34*	392 $\pm$ 179	243 $\pm$ 109
АЦЦП, Ед/мл	70 $\pm$ 6	67 $\pm$ 7	64 $\pm$ 12	59 $\pm$ 12
СРБ, мг/л	46 $\pm$ 6	10 $\pm$ 3*	28 $\pm$ 7	24 $\pm$ 10
СОЭ, мм/ч	53 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3*	60 $\pm$ 7	47 $\pm$ 6

**Примечание.** Данные представлены в виде M $\pm$ m, \*p<0,05 – достоверность различий до лечения РТМ и через 6 мес по Уилкоксоу.

**Таблица 3** Динамика ЧСС, показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС<sub>ср</sub>, а также интервала Q–T на фоне терапии РТМ

Показатели	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=14)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
ЧСС <sub>мин</sub> , уд/мин	54±0,9	49±0,9**	47±1,2 <sup>†</sup>	48±1,3
ЧСС <sub>ср</sub> , уд/мин	81±1,2	74±1,1**	74±2,3 <sup>†</sup>	74±2,4
ЧСС <sub>макс</sub> , уд/мин	137±3,2	135±3,1	132±4,3	134±5,0
SDNNn, мс	145±6	150±4*	176±9 <sup>†</sup>	174±12
SDNNn <112 мс, %	24	5*	12	17
RMSSDn, мс	31±2	39±3*	36±3	33±3
RMSSDn <22 мс, %	36	7*	28	28
pNN50n	9±1	12±1*	11±1	11±1
pNN50n <2,9, %	33	7*	21	28
Q–T <sub>с</sub> сутки, мс	401±2	400±3	400±4	410±5
Q–T <sub>с</sub> день, мс	400±2	398±3	400±3	402±3
Q–T <sub>с</sub> ночь, мс	405±2	402±3	408±2	415±2
Q–T <sub>с</sub> сутки >440 мс, %	5	5	0	7
Q–T <sub>с</sub> день >440 мс, %	3	3	0	0
Q–T <sub>с</sub> ночь >440 мс, %	5	5	0	7

**Примечание.** Данные представлены в виде M±m, если не указано иначе. <sup>†</sup> – p<0,05 – достоверность различий параметров до лечения РТМ в подгруппах с эффектом терапии и без эффекта (критерий Манна–Уитни); \* – p<0,05; \*\* – p<0,005 – достоверность различий до лечения РТМ и через 6 мес (по Уилкоксоу).

ем концентрации СРБ (r=0,3, p<0,01) и индекса НАQ (r=0,3, p<0,01).

Исходная ВРС (SDNNn) в 1-й группе была достоверно ниже, чем во 2-й (см. табл. 3). На фоне терапии РТМ в 1-й группе зарегистрировано достоверное улучшение показателей ВРС (SDNNn, RMSSDn, pNN50n) и снижение частоты их низких значений (SDNNn в 4,8 раза, RMSSDn в 5 раз, pNN50n в 4,7 раза), тогда как во 2-й группе достоверной динамики показателей ВРС не выявлено (см. табл. 3). Увеличение rMSSDn и pNN50n на фоне терапии РТМ ассоциировалось с уменьшением индекса НАQ (r=-0,4; p<0,01), СОЭ (r=-0,4; p<0,005) и DAS28 (r=-0,3; p<0,05).

На фоне терапии РТМ статистически значимых различий величины Q–T<sub>с</sub> и частоты Q–T<sub>с</sub> >440 мс через 6 мес в 1-й и 2-й группах не выявлено (см. табл. 3).

### Обсуждение

В нашей работе впервые показано достоверное снижение минимальной ЧСС, средней ЧСС и увеличение показателей ВРС, характеризующих общую ВРС и тонус парасимпатической нервной системы, на фоне эффективной терапии РТМ после 6 мес наблюдения.

Высокий риск смертности от сердечно-сосудистых причин при РА может быть связан с нарушением нейро-вегетативного автономного контроля деятельности сердца. Аналогичные взаимодействия между функциональным состоянием автономной нервной системы (АНС) и сердечно-сосудистой смертностью, включая ВСС, были продемонстрированы у больных, перенесших ИМ, страдающих ХСН и СД [13–17, 28, 29]. Гиперактивация симпатической нервной системы и снижение вагусного контроля предопределяют развитие тахикардии, повышенной сократимости и увеличение потребления кислорода миокардом, способствуют развитию и поддержанию артериальной гипертензии, ускоряют процессы сосудистого ремоделирования. Кроме того,

дисбаланс АНС создает большую угрозу развития злокачественных желудочковых тахикардий, так как уменьшается рефрактерный период миокарда желудочков и снижается порог фибрилляции, а также увеличивается внутриклеточная концентрация кальция, что, в свою очередь, способствует возникновению механизмов генеру и патологического автоматизма [28, 30]. Доказано, что наличие даже субклинического воспаления ассоциируется со снижением ВРС и коррелирует с увеличением риска ССО и летальности как у «практически здоровых» лиц, так и у больных ИБС, ХСН, СД, РА [31]. Высокий уровень маркеров воспаления в сочетании со снижением ВРС может отражать совместный вклад симпатической активации и воспаления в развитие атеротромботических осложнений. Так, при увеличении концентрации СРБ в комбинации со снижением ВРС риск развития ИМ и ВСС выше [относительный риск (ОР) 3,20; p=0,0016], чем при наличии каждого из этих факторов в отдельности (ОР 1,63; p=0,15), что свидетельствует о синергизме их влияния на прогноз [32]. В исследованиях последних лет убедительно продемонстрировано, что при РА дисбаланс АНС и воспаление также могут потенцировать друг друга [11, 31]. При РА создаются условия для гиперпродукции «провоспалительных» медиаторов (белки острой фазы воспаления, цитокины, клеточные молекулы адгезии, аутоантитела, иммунные комплексы) и относительной недостаточности синтеза противовоспалительных факторов (снижение концентрации сосудистого NO) [33]. Результатом этих нарушений является развитие дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов, гиперкоагуляции, что может приводить к увеличению общего тонуса симпатической нервной системы и/или снижению активности вагуса, что, в свою очередь, способствует хронизации воспаления. Симпатэктомия и стимуляция вагусного нерва приводят к снижению воспалительного ответа, а подавление активности вагусного нерва –



к увеличению продукции провоспалительных цитокинов *in vivo*. С другой стороны, провоспалительные цитокины могут вызывать автономный дисбаланс, повреждая гипоталамо-питуитарно-адреналовую систему. Ранее уже было показано, что факторы, отражающие тяжесть заболевания (длительность и активность РА, необратимые изменения суставов, высокий уровень воспалительных маркеров), вносят значимый вклад в снижение ВРС, подтверждая гипотезу о вкладе связанных с РА факторов в увеличение сердечно-сосудистого риска [34–36].

Доказано, что адекватный контроль воспаления позволяет снижать риск сосудистых катастроф [37]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов генно-инженерных биологических препаратов, которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА. Широкое применение анти-В-клеточной терапии заставляет активно изучать роль В-лимфоцитов в развитии атеросклероза и механизмы влияния анти-В-клеточной терапии у больных РА. Действие РТМ заключается в удалении В-лимфоцитов за счет комплемент/антителозависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [18]. Теоретически, избирательное подавление влияния В-клеток на артериальную стенку у пациентов с РА может стать одним из способов предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и ССО [38].

По нашим данным, эффективная терапия РТМ сопровождалась снижением ЧСС<sub>мин</sub> и ЧСС<sub>ср</sub> на 8%. Эти результаты имеют важное клиническое значение, поскольку высокая ЧСС, отражая гиперсимпатикотонию, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой летальности у женщин в общей популяции [39], а уменьшение ЧСС благоприятно влияет на прогноз [40].

Увеличение таких показателей ВРС, как SDNNp, RMSSDn и pNN50p, в 1-й группе пациенток с РА свидетельствует о выраженном влиянии эффективной терапии РТМ на вегетативную регуляцию деятельности сердца: улучшении общей ВРС и усилении парасимпатических влияний на синусовый узел, что прогностически благоприятно вследствие уменьшения гиперсимпатикотонии.

По нашим данным, снижение ЧСС и улучшение параметров ВРС происходило параллельно со снижением уровней маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) и индекса функциональной недостаточности суставов НАQ, что подтверждает ключевую роль воспаления в развитии карди-

альной автономной дисфункции при РА. В исследовании С. Gonzalez-Juanatey и соавт. [20] также показано улучшение эндотелиальной функции на фоне снижения активности заболевания (DAS28) и уменьшения содержания маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) у больных РА на фоне терапии РТМ.

В нашей работе не зарегистрировано значимых изменений величины интервала  $Q-T_c$  и частоты  $Q-T_c > 440$  мс через 6 мес после курса РТМ, независимо от эффекта препарата. Эти результаты согласуются с данными М. Di Franco и соавт. [41], продемонстрировавших отсутствие динамики величины интервала  $Q-T$  на фоне терапии РТМ.

Таким образом, при наличии хорошего и удовлетворительного эффекта РТМ по критериям EULAR отмечено достоверное снижение ЧСС и улучшение показателей ВРС, происходящее параллельно со снижением концентрации воспалительных маркеров и индекса функциональной недостаточности суставов НАQ.

#### Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение», утвержденной РАМН (Государственный регистрационный номер: 01200907561 УДК (616.72-002.77-06:616.11)07-084-08.)

#### Спонсоры

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

#### Благодарности

Настоящее исследование было представлено в виде стендового доклада «Improvement of heart rate variability but not  $Q-T$ -interval parameters in patients with rheumatoid arthritis on the rituximab treatment» 10.06.2011 на Ежегодном Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Лондон, Великобритания)

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
- Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;47(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;47(4):4–13. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>.
- Галушко ЕА, Эрдес ШФ, Базоркина ДИ и др. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования). Терапевтический архив. 2010;82(5):9–14. [Galushko EA, Erdes ShF, Bazorkina DI, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to epidemiological research). *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):9–14. (In Russ.)]
- Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678–702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis at rheumatic diseases. In: *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical recommendations].

- Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678–702.]
5. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
  6. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis*. 2008;67 Suppl 3:iii30–4. DOI: 10.1136/ard.2008.098038.
  7. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(4):253–61. DOI: 10.1016/j.acvd.2010.03.007.
  8. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1395–400. DOI: 10.1136/ard.2008.094151.
  9. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010;268(6):578–85. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x.
  10. Van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):3–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem202>.
  11. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, et al. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2011;17(9–10):937–48. DOI: 10.2119/molmed.2011.00065.
  12. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):912–48. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00354-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00354-X).
  13. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008;31(3):556–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1615>.
  14. Elming H, Holm E, Jun L, et al. The prognostic value of the Q–T interval and Q–T interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J*. 1998;19(9):1391–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1998.1094>.
  15. Nolan J, Batin PD, Andrews N, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation*. 1998;98(15):1510–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.98.15.1510>.
  16. Tapanainen JM, Thomsen PE, Kober L, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;90(4):347–52. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02488-8).
  17. Cook S, Togni M, Schaub MC, et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2006;27(20):2387–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl259>. Epub 2006 Sep 25.
  18. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2006;15(1):55–8. [Nasonov EL, Karateev DE. Perspektivy primeneniya monoklonal'nykh antitel k B-limfotsitam (rituksimab) pri revmatoidnom artrite. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2006;15(1):55–8. (In Russ.)]
  19. Kerekes G, Soltész P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(6):705–10. DOI: 10.1007/s10067-009-1095-1.
  20. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;50(12):1821–4. DOI: 10.1002/art.24308.
  21. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):560–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201228.
  22. Попкова ТВ, Новикова ДС, Линева ОГ и др. Влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2010;49(4):26–31. [Popkova TV, Novikova DS, Lineva OG, et al. Effect of rituximab on the blood cholesterol transport system in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;49(4):26–31. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1162>.
  23. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The ARA 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302>.
  24. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>.
  25. Олюнин ЮА. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита. В кн.: Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2007. С. 3–12. [Olyunin YuA. Otsenka aktivnosti i effektivnosti terapii revmatoidnogo artrita. In: *Mezhdunarodnye indeksy otsenki aktivnosti, funktsional'nogo statusa i kachestva zhizni bol'nykh revmaticheskimi zabolevaniyami*. [International Indices evaluate the activity, functional status and quality of life of patients with rheumatic diseases]. Moscow: Association of rheumatologists of Russia; 2007. P. 3–12.]
  26. Новикова ДС, Герасимов АН, Попкова ТВ и др. Сравнение показателей variability ритма сердца, нормированных по возрасту и частоте сердечных сокращений, у женщин с ревматоидным артритом и женщин без ревматических заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(2):127–32. [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Comparison of heart rate variability adjusted for age and heart rate in women with rheumatoid arthritis and women without rheumatic diseases. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2013;9(2):127–32. (In Russ.)]
  27. Герасимов АН. Медицинская статистика. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007. 480 с. [Gerasimov AN. *Meditsinskaya statistika* [Medical statistics]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. 480 p.]
  28. Lown B, Verrier RL. Neuronal activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1976;294(21):1165–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197605202942107>.
  29. Bigger JT. Frequency domain measures of heart period variability and mortality rate after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(1):164–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.85.1.164>.
  30. Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest*. 1991;87(3):1023–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI115061>.
  31. Новикова ДС, Попкова ТВ, Лисицына ТА, Насонов ЕЛ. Перспективы определения variability ритма сердца при

- ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Вестник Российской академии медицинских наук. 2010;(9):23–34. [Novikova DS, Popkova TV, Lisitsyna TA, Nasonov EL. Prospects for the assessment of cardiac rhythm variability in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2010;(9):23–34. (In Russ.)]
32. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med*. 2006;260(4):377–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01701.x>.
  33. Насонов ЕЛ. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2003;(7):6–10. [Nasonov EL. Issues related with atherothrombosis in rheumatology. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2003;(7):6–10. (In Russ.)]
  34. Парнес ЕЯ, Красносельский МЯ, Цурко ВВ, Стрюк РИ. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма. Терапевтический архив. 2005;77(9):77–80. [Parnes EYa, Krasnoselsky MYa, Tsurko VV, Stryuk RI. Long-term prognosis in patients with rheumatoid arthritis depending on baseline variability of cardiac rhythm. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(9):77–80. (In Russ.)]
  35. Anichkov DA, Shostak NA, Ivanov DS. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):777–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01099.x>. Epub 2007 Mar 16.
  36. Новикова ДС, Попкова ТВ, Маркелова ЕИ и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом. Клиническая медицина. 2009;(1):27–32. [Novikova DS, Popkova TV, Markelova EI, et al. Clinical significance of the assessment of cardiac rhythm variability in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2009;(1):27–32. (In Russ.)]
  37. Provan SA, Semb AG, Hisdal J, et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis*. 2010;70(5):812–7. DOI: 10.1136/ard.2010.141523.
  38. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1512–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138161212799504768>.
  39. Шальнова СА, Деев АД, Оганов РГ и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005;45(10):45–50. [Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in Russia. the results of epidemiological studies. *Kardiologiya*. 2005;45(10):45–50. (In Russ.)]
  40. Орлова ЯА, Макарова ГВ, Михайлов ГВ, Агеев ФТ. Снижение частоты сердечных сокращений как терапевтическая цель: фокус на первичную профилактику. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):89–95. [Orlova YuA, Makarova GV, Mikhailova GV, Ageev FT. Heart rate reduction as a therapeutic goal: focus on primary prevention. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11(1):89–95. (In Russ.)]
  41. Di Franco M, Paradiso M, Ceccarelli F Biological drug treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: effects on Q–T interval and Q–T dispersion. *J Rheumatol*. 2012;39(1):41–5. DOI: 10.3899/jrheum.110158.

# Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите

Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Никонорова Н.О., Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Давид Владимирович Бестаев; davidbestaev@rambler.ru

**Contact:** David Bestaev; davidbestaev@rambler.ru

Поступила 10.01.14

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) является нередким внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА).

**Целью** настоящего исследования явилось изучение взаимосвязей данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и оценки диффузионной способности легких (ДСЛ) с клинико-лабораторными показателями у больных РА с ИПЛ и без него.

**Материал и методы.** В исследование были включены 79 больных РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН. Среди них были 61 (77%) женщина и 18 (23%) мужчин.

**Результаты.** У 73% (58 из 79) больных при КТВР выявлены признаки ИПЛ. Пациенты с ИПЛ были разделены на три группы. 18 (31%) больных с картиной «матового стекла» вошли в I группу, 34 (58,6%) больных с фиброзом – во II и 6 (10,4%) больных с «сотовым легким» – в III. В IV группу включен 21 (27%) пациент без ИПЛ. У больных ИПЛ с картиной «матового стекла» уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ) был значительно выше, чем при отсутствии ИПЛ, – соответственно 240 [166; 410,5], 480 [140; 850,5] и 73 [31; 101], 330,5 [118,5; 604,8]. Концентрация СРБ (46 [35; 91]) у пациентов с ИПЛ была выше, чем у больных без поражения легких (24 [18; 31];  $p < 0,05$ ). ДСЛ в группе больных ИПЛ с картиной «матового стекла» была значительно ниже, чем у больных без ИПЛ, –  $59,2 \pm 11,2$  и  $79,8 \pm 12,1\%$  от нормы соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Выявленные взаимосвязи между уровнем АЦЦП и величиной ДСЛ, активностью РА по индексу DAS28 и ДСЛ могут свидетельствовать об участии АЦЦП в патогенезе ИПЛ и вовлечении легких в иммуно-воспалительный процесс. Высокий процент курильщиков в нашем исследовании подтверждает значимую роль курения в патогенезе ИПЛ, ассоциированного с РА. Вероятно, картина «матового стекла» у больных РА с ИПЛ является индикатором активности иммунопатологического процесса в легких.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; компьютерная томография высокого разрешения; диффузионная способность легких; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ревматоидный фактор; С-реактивный белок; курение.

**Для ссылки:** 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):277–282.

## COMPARATIVE CLINICAL, LABORATORY, AND INSTRUMENTAL EVALUATION OF INTERSTITIAL LUNG CHANGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS Bestaev D.V., Bozhyeva L.A., Nikonorova N.O., Glukhova S.I., Karateev D.E., Nasonov E.L.

Interstitial lung disease (ILD) is a common extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA).

**Objective:** to study the associations of the data of high-resolution computed tomography (HRCT) and the estimate of diffusing lung capacity (DLC) with clinical and laboratory parameters in RA patients with and without ILD.

**Subjects and methods.** 79 RA patients fulfilling the 1987 American College of Rheumatology criteria (61 women and 18 men) admitted to the Nasonova Research Institute of Rheumatology were included.

**Results.** HRCT revealed signs of ILD in 58 (73%) cases. The patients with ILD were divided into three groups: 1) 18 (31%) patients with ground glass opacities; 2) 34 (58.6%) patients with fibrosis; 3) 6 (10.4%) patients with the honeycomb lung. Twenty-one (27%) patients with ILD were included in Group 4. In the ILD patients with ground glass opacities, the levels of anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP) antibodies and rheumatoid factor (RF) were much above those in the patients without ILD (240 [166; 410.5], 480 [140; 850.5] and 73 [31; 101], 330,5 [118.5; 604.8], respectively). In the patients with ILD, the concentration of C-reactive protein (CRP) (46 [35; 91]) was higher than that in those without ILD (24 [18; 31];  $p < 0.05$ ). In the ILD patients with ground glass opacities, DLC was considerably below that in those with ILD –  $59.2 \pm 11.2$  and  $79.8 \pm 12.1\%$  of the normal value, respectively ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The associations found between ACCP antibodies and DLC, DAS28 and DLC may suggest that ACCP antibodies are implicated in the pathogenesis of ILD and the lung is involved in the immunoinflammatory process. The high percent of smokers detected in our investigation confirms the considerable role of smoking in the pathogenesis of RA-associated ILD. In the RA patients with ILD, ground glass opacities must be an indicator of the activity of an immunopathological process in the lung.

**Key words:** rheumatoid arthritis; high-resolution computed tomography; diffusing lung capacity; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; rheumatoid factor; C-reactive protein; smoking.

**Reference:** Bestaev DV, Bozhyeva LA, Nikonorova NO, et al. Comparative clinical, laboratory, and instrumental evaluation of interstitial lung changes in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):277–282.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-277-282>



Ревматоидный артрит (РА) — распространенное хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов. Деструкция суставов как исход медленно или быстро прогрессирующего симметричного эрозивного артрита приводит к раннему нарушению функциональной способности, психологическим и социальным ограничениям, что значительно ухудшает качество жизни (КЖ) больных. Следует учитывать и нередко встречающиеся при РА внесуставные проявления, одним из которых является интерстициальное поражение легких (ИПЛ) [1, 2].

Развитие ИПЛ при РА значительно ухудшает прогноз заболевания. Смертность, обусловленная интерстициальным легочным фиброзом, составляет 6% всех причин смерти больных РА [3]. При обзорной рентгенографии органов грудной клетки ИПЛ удается распознать у 1–6% больных, а при использовании компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) частота выявления ИПЛ достигает 50–60% [4].

В настоящее время ведущая роль в диагностике ИПЛ принадлежит КТВР [5–8]. Она позволяет обнаружить следующие признаки ИПЛ: понижение прозрачности легочной паренхимы по типу «матового стекла», симптом интерфейса, утолщение внутри- и междолькового интерстиция, тракционные бронхоэктазы, изменения по типу «сотового легкого».

**Снижение прозрачности по типу «матового стекла»** может возникнуть при минимальном утолщении альвеолярного интерстиция, инфильтрации стенок альвеол, наличии клеток или жидкости внутри альвеолярных пространств. Кроме того, «матовое стекло» может быть обусловлено эффектом усреднения морфологических изменений, идентифицировать которые не позволяет разрешающая способность метода. Важно отметить, что, хотя снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» на КТВР является неспецифическим признаком, оно обычно является индикатором активности воспалительного процесса, восприимчивого к гормональной терапии.

При полном замещении воздуха внутри альвеол какой-либо жидкостью, клетками или другим материалом на КТВР выявляются **зоны консолидации легочной ткани**, на фоне которых легочный рисунок не визуализируется. При интерстициальных пневмониях данный признак чаще всего обусловлен пролиферацией клеток в просвете альвеол, внутриальвеолярным отеком и/или фиброзными изменениями.

Неровность контура бронховаскулярного интерстиция (едва заметные короткие линии, перпендикулярные границе раздела между воздушной легочной паренхимой и бронхами или сосудами) носит название **интерфейс-симптом** (irregular interfaces — «неровный интерфейс»). Симптом интерфейса присутствует у 89% пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Утолщение перибронховаскулярной и междольковой соединительной ткани определяется на КТВР в виде неровных краев, «зазубрин» по ходу сосудов, бронхов и плевры

**Утолщение внутрималькового интерстиция** приводит к появлению характерной ретикулярной исчерченности. Кроме того, на КТВР может визуализироваться в норме не выявляющаяся центрлобулярная бронхиола, что связано с ее расширением, деформацией, а также утолщени-

ем перибронхиолярного интерстиция (**тракционные бронхоэктазы**).

С помощью КТВР хорошо выявляются **неравномерные утолщения междолькового интерстиция**, которые наилучшим образом визуализируются на периферии легкого в виде перпендикулярной плевре линейной исчерченности. В центральных отделах легких утолщение междольковых септ нескольких соседних вторичных долек проявляется на КТВР в виде множественных полигональных аркад и «интерстициальных тяжей» — патологических линейных структур легких, не соответствующих ходу сосудов и бронхов.

**Фиброзные изменения междолькового интерстиция** проявляются неровностью контура септальных перегородок и могут служить причиной деформации долек.

**Изменения легочной ткани по типу «сотового легкого»** являются признаком фиброза в последней стадии и представляют собой множественные мелкие воздушные полости диаметром 2–20 мм с толстыми неровными стенками, чаще всего располагающиеся несколькими слоями субплеврально. В таких случаях определяется грубое нарушение архитектоники легкого, при котором отдельные легочные дольки уже больше не визуализируются.

Проявление перечисленных признаков зависит от степени выраженности интерстициальных нарушений, соотношения фиброзных и воспалительных изменений [9, 10]. КТВР обладает достаточным диагностическим потенциалом, позволяет оценить характер и распространенность патологических изменений, что имеет огромное прогностическое значение.

По данным морфологического исследования, поражение легких у больных РА обнаруживается в 80% случаев [11, 12]. Проведение специальных исследований, включая КТВР и биопсию легкого, выявило, что при РА встречаются различные гистологические варианты ИПЛ: обычная интерстициальная пневмония (ОИП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП), организирующаяся пневмония [13]. Условно выделяют две основные формы ИПЛ — доброкачественную и злокачественную, которые могут соответствовать двум гистологическим вариантам — НИП и ОИП. Течение ИПЛ с ОИП является прогностически неблагоприятным. Средняя продолжительность жизни составляет 3,5 года, летальность от 14 до 50% за 2-летний период наблюдения. Пятилетняя выживаемость колеблется в пределах 39–44% [14, 15].

Таким образом, своевременное выявление и дифференциальная диагностика ИПЛ при РА очень важны, поскольку могут влиять на течение заболевания [16].

В ряде исследований продемонстрированы факторы риска развития ИПЛ при РА: мужской пол, курение, длительность заболевания и наличие других системных проявлений. Наиболее тесная связь обнаружена с курением, тогда как ассоциация с мужским полом представляется менее явной. Большинство пожилых больных РА с ИПЛ имеют значительное количество сопутствующих заболеваний, включая сосудистую патологию, рецидивирующие инфекции и в редких случаях васкулит. Деформация пальцев по типу «барабанных палочек» не является частым признаком и встречается гораздо реже, чем у больных идиопатическим легочным фиброзом, даже при одинаковых признаках легочной дисфункции и гипоксии [17–20].

Обязательным условием эффективного газообмена является нормальный процесс диффузии кислорода из альвеол в кровь легочных капилляров через альвеолокапиллярные мембраны, а углекислого газа – в обратном направлении. Диффузионная способность легких (ДСЛ) – показатель, применяемый для характеристики скорости диффузии газов через аэрогематический барьер. ДСЛ зависит от площади функционирующих легочных мембран, толщины и качественных характеристик диффузионного слоя, количества крови в капиллярном русле легких и от количества гемоглобина в крови.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение взаимосвязей данных КТВР и оценки ДСЛ с клинико-лабораторными показателями у больных РА с ИПЛ и без него.

### Материал и методы

В исследование были включены 79 больных РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН. Среди них были 61 (77%) женщина и 18 (23%) мужчин.

Средний возраст больных составил  $51,3 \pm 12,3$  года, а средняя длительность РА –  $11,6 \pm 8,1$  года. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) оказались 81% больных, а по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 85%. Значение индекса DAS28 составляло в среднем  $5,3 \pm 2,5$ . У 6 (8%) больных была I, у 28 (35%) – II, у 30 (38%) – III и у 15 (19%) – IV рентгенологическая стадия РА.

Активность РА определялась по индексу DAS28. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия). При этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария). КТВР легких выполнялась на спиральном компьютерном томографе GE Light Speed VCT (с толщиной среза 0,65 мм).

ДСЛ определяли при помощи бодиплетизмографа MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия) с использованием метода одиночного вдоха [21, 22].

Степень одышки оценивали по шкале MRC (Medical Research Council): 0 – одышка только при энергичной (напряженной) физической нагрузке; 1 – одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или при подъеме на небольшую возвышенность; 2 – из-за одышки пациент ходит по ровной местности медленнее, чем люди такого же возраста, либо он вынужден останавливаться при ходьбе по ровной местности в своем обычном темпе; 3 – пациент останавливается из-за одышки через 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности; 4 – пациент из-за одышки не выходит из дома либо задыхается при одевании и раздевании [23].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся

парный t-тест для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (ИР) [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

У 73% (58 из 79) больных при КТВР выявлены признаки ИПЛ («матовое стекло», утолщение внутривидолькового, междолькового интерстиция, тракционные бронхоэктазы, интерфейс-симптом, «сотое легкое»). Пациенты с ИПЛ были разделены на три группы: 18 (31%) больных с картиной «матового стекла» вошли в I группу, 34 (58,6%) больных с фиброзом – во II и 6 (10,4%) больных с «сотым легким» – в III. В IV группу включен 21 (27%) пациент без ИПЛ.

Средний возраст больных РА с ИПЛ составил  $52,6 \pm 11,7$  года, средняя продолжительность заболевания –  $12,9 \pm 8,9$  года, преобладали женщины (86,2%). У большинства (72,4%) была II или III рентгенологическая стадия РА (табл. 1).

Больные РА без ИПЛ были сопоставимы с пациентами с ИПЛ по этим показателям.

У 60,3% (35 из 58) больных с ИПЛ встречались и другие внесуставные проявления РА: у 13 (22,4%) – ревматоидные узелки (РУ), у 12 (20,7%) – полинейропатия (ПНП), у 9 (15,5%) – синдром Шегрена (СШ), у 1 (1,7%) – кожный васкулит (КВ). В группе без ИПЛ было по одному больному с РУ, ПНП и СШ и не было пациентов с КВ.

Среди больных с ИПЛ курильщиков было достоверно больше (34 из 58, или 58,6%), а индекс курильщика (ИК) был достоверно выше (среднем  $24,6 \pm 4,2$  пачек/лет), чем у пациентов без ИПЛ – 5 из 21 (25,8%) и  $4,12 \pm 2,03$  пачек/лет соответственно ( $p < 0,001$ ).

При анализе клинической симптоматики ИПЛ у больных РА кашель выявлен в 27,6% (16 из 58) случаев, одышка – в 20,7% (12 из 58), крепитация – в 67,2% (39 из 58). У больных РА без ИПЛ клинических признаков легочной патологии не обнаружено.

Уровни АЦЦП, РФ, СРБ у больных ИПЛ с признаками «сотого легкого» по КТВР и у пациентов без ИПЛ (соответственно 105 [50,4; 122], 306 [112; 556,4], 34 [23; 42] и 73 [31; 101], 330,5 [118,5; 604,8], 24 [18; 31]) существенно не различались ( $p > 0,05$ ).

ДСЛ у больных ИПЛ составила в среднем  $57,8 \pm 10,1\%$  от должных величин, что значительно ниже, чем у больных без ИПЛ ( $p < 0,001$ ; табл. 2).

Клиническая картина у всех 6 пациентов с картиной «сотого легкого» была представлена кашлем и одышкой. У одного больного выраженность одышки соответствовала 4, у двоих – 3, у троих – 2 баллам по шкале MRC. При аускультации у всех 6 выслушивалась крепитация. Двое из 6 больных были курильщиками с ИК  $6,9 \pm 4,12$  пачек/лет. Курильщиками были и 5 из 21 больного без ИПЛ. ИК у них составлял  $4,12 \pm 2,03$  пачек/лет.

У больных ИПЛ с картиной «матового стекла» уровни АЦЦП и РФ были значительно выше, чем при отсутствии ИПЛ, – соответственно 240 [166; 410,5], 480 [140;

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Параметр	Больные РА с ИПЛ (n=58)	Больные РА без ИПЛ (n=21)	p
Пол: мужчины/женщины, n	14/44	4/17	
Возраст, годы, M±σ	52,6±11,7	49,9±12,8	Нд
Длительность РА, годы, M±σ	12,9±8,9	10,3±7,2	Нд
Серопозитивные по РФ, n (%)	47 (81)	15 (71)	Нд
РФ, МЕ/мл, M±σ	424,6±1097,9	333,2±549,6	Нд
Серопозитивные по АЦЦП, n (%)	49 (85)	17 (81)	Нд
АЦЦП, Ед/мл, M±σ	181,1±59	73,2±68,4	<0,05
DAS28, M±σ	5,76±1,25	4,62±1,73	<0,05
Стадия РА, n (%):			
I	4 (6,9)	2 (9,5)	Нд
II	21 (36,2)	7 (33,3)	Нд
III	21 (36,2)	9 (42,9)	Нд
IV	12 (20,7)	3 (14,3)	Нд
Функциональный класс, n:			
I	13	4	
II	34	14	
III	11	3	
Внесуставные проявления РА, n (%):			
РУ	13 (22,4)	1 (4,8)	<0,05
ПНП	12 (20,7)	1 (4,8)	<0,05
СШ	9 (15,5)	1 (4,8)	Нд
КВ	1 (1,7)	0	Нд

Примечание. Нд – различия недостоверны.

850,5] и 73 [31; 101], 330,5 [118,5; 604,8]. Кроме того, концентрация СРБ (46 [35; 91]) у пациентов с ИПЛ была выше, чем у больных без поражения легких (24 [18; 31];  $p < 0,05$ ).

ДСЛ в группе больных с ИПЛ с картиной «матового стекла» была значительно ниже, чем у больных без ИПЛ, – 59,2±11,2 и 79,8±12,1% от нормы соответственно ( $p < 0,001$ ). Выявлены обратные корреляционные связи между уровнями АЦЦП и ДСЛ ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,001$ ), DAS28 и ДСЛ ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ). У двух пациентов с картиной «матового стекла» наблюдался кашель, крепитация обнаружена у 12, но одышки не было ни в одном случае. В данной группе курильщиками были 14 из 18 (77,8%); ИК – 35,6±10,2 пачек/лет.

Большинство пациентов с ИПЛ – 58,6% (34 из 58) – имели сочетание различных признаков фиброза легких. Уровень АЦЦП у них был достоверно выше, чем у больных без ИПЛ (соответственно 126 [54; 318,6] и 73 [31; 101]).

В то же время содержание РФ и СРБ в этих группах существенно не различалось. При наличии фиброза ДСЛ составляла в среднем 70,7±10,4% от должных величин и была достоверно ниже, чем у больных без ИПЛ ( $p < 0,05$ ). У 8 из 34 пациентов был кашель, у 6 – одышка, у 21 выслушивалась крепитация. В этой группе курильщиков было

больше (18 из 34 – 52,9%), а ИК у них был выше (23,9±9,2 пачек/лет), чем в группе без ИПЛ ( $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

ИПЛ является одним из частых внесуставных проявлений РА. По данным нашего исследования, ИПЛ при помощи КТВР диагностируется у 73% пациентов с РА. Этот показатель оказался несколько выше, чем у других авторов [4, 24, 27].

У 31% больных с ИПЛ при КТВР выявлена картина «матового стекла». Эта группа пациентов характеризуется высоким уровнем АЦЦП, РФ и СРБ. Выявленные взаимосвязи между уровнем АЦЦП и величиной ДСЛ, активностью РА по индексу DAS28 и ДСЛ могут свидетельствовать об участии АЦЦП в патогенезе ИПЛ и вовлечении легких в иммуновоспалительный процесс. Похожие результаты получены и в другом исследовании [25]. В то же время в ряде проведенных работ взаимосвязи между АЦЦП, индексом DAS28 и развитием ИПЛ при РА не наблюдалась [26, 27].

Серопозитивность по АЦЦП, при наличии интерстициальных изменений легких, может предшествовать развитию РА, особенно у курильщиков [28]. В связи с этим следует рассмотреть вопрос, не может ли позитивность по

Таблица 2 Уровни РФ, АЦЦП, СРБ, ДСЛ у больных РА с различными признаками ИПЛ по данным КТВР и без поражения легких

Показатель	Больные РА с ИПЛ			Больные РА без ИПЛ (n=21)
	с картиной «матового стекла» (n=18)	с картиной «сотового легкого» (n=6)	с различными признаками фиброза (n=34)	
РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	480 [140; 850,5]	306 [112; 556,4]	344 [104; 584,5]	330,5 [118,5; 604,8]
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	240 [166; 410,5]	105 [50,4; 122]	126 [54; 318,6]	73 [31; 101]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	46 [35; 91]	34 [23; 42]	27 [20; 54]	24 [18; 31]
ДСЛ, % от должных величин, M±σ	59,2±11,2	57,8±10,1	70,9±12,7	79,8±12,1

АЦЦП предшествовать развитию ИПЛ у больных РА. Это может оказаться особенно актуальным у курильщиков, так как курение стимулирует специфическое цитруллинирование в легких, ведущее к выработке АЦЦП, способствуя, таким образом, раннему развитию легочной патологии при РА [8, 29, 30]. Поражение легких на ранних стадиях РА характеризуется вовлечением дыхательных путей, и, возможно, легкие следует рассматривать как место инициации иммунопатологического процесса при РА. Курение является триггером поражения легких, однако нельзя исключить и существование других факторов, стимулирующих местное воспаление дыхательных путей, даже у никогда не куривших больных с повышением и без повышения уровня АЦЦП [31, 32].

Высокий процент курильщиков, выявленных в нашем исследовании, подтверждает значимую роль курения в патогенезе ИПЛ, ассоциированного с РА. Эти данные согласуются с результатами других исследований [31–33].

Оценка клинической симптоматики ИПЛ показала наличие крепитации в 67,2%, кашля в 27,6% и одышки в 20,7% случаев. Одышка у больных РА с ИПЛ появляется позже, чем другие клинические признаки, поскольку физическая активность пациентов ограничена из-за поражения суставов. Только выраженные бронхообструктивные изменения на фоне ИПЛ могут выдвинуть одышку на первый план. Все наши больные с ИПЛ с выявленной при КТВР картиной «сотового легкого» имели клинически значимые проявления ИПЛ, причиной которых, очевидно, стала глубокая перестройка легочной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06075-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06075-5).
- Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 1):525–35.
- Froidevaux-Janin S, Dudler J, Nicod LP, Lazor R. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Rev Med Suisse*. 2011 Nov 23;7(318):2272–7.
- Mayberry JP, Primack SL, Muller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics*. 2000;20(6):1623–35.
- Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004;232(1):81–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2321030174>. Epub 2004 May 27.
- Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung, 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
- Reynisdottir G, Nyren S, Harju A, et al. Lung changes detected by high resolution tomography are present in ACPA positive RA patients already at disease onset. *Am Coll Rheumatol*. 2011;63:2176.
- Юдин АЛ, Афанасьева НИ, Абович ЮА, Георгиади СГ. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний. Медицинская визуализация. 2002;4:40–8. [Yudin AL, Afanas'eva NI, Abovich YuA, Georgiadi SG. Computer tomography of high resolution in diagnostics the interstitialnykh of pneumonia. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2002;4:40–8. (In Russ.)]
- Ascherman DP. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):363–9. DOI: [10.1007/s11926-010-0116-z](https://doi.org/10.1007/s11926-010-0116-z).
- Cervantes-Peres P, Toro-Perez AH, Rodriguez-Jurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1980;243(17):1715–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1980.03300430017014>.
- Liu G, Friggeri A, Yang Y, Milosevic J, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med*. 2010;207(8):1589–97. DOI: [10.1084/jem.20100035](https://doi.org/10.1084/jem.20100035). Epub 2010 Jul 19.
- Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S151–65. DOI: [http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl\\_1.g02oc04s151](http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc04s151).
- Демина АВ, Раденска-Лоповок СГ, Фоломеева ОМ, Эрдес Ш. Причины смерти у больных с ревматическими заболеваниями в Москве. Терапевтический архив. 2005;77(4):77–82. [Demina AV, Radaneska-Lopovok SG, Folomeeva OM, Erdes Sh. Causes of death in patients with rheumatic diseases in Moscow. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(4):77–82. (In Russ.)]
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27405>.
- Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung diseases. The relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136(5):1397–405. DOI: [10.1378/chest.09-0444](https://doi.org/10.1378/chest.09-0444).
- Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in RA patients that carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):366–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.041079>. Epub 2005 Jul 13.
- Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of

Одним из факторов риска развития ИПЛ при РА является наличие других внесуставных проявлений, в первую очередь РУ [24]. У наших больных РА с ИПЛ РУ встречались в 22,4%, ПНП – в 20,7%, СШ – в 15,5% случаев. Кроме того, у одной пациентки отмечался КВ.

Вероятно, картина «матового стекла» у больных РА с ИПЛ является индикатором активности иммунопатологического процесса в легких. Возможно, выявленную при проведении КТВР легких больных РА картину «матового стекла» можно условно считать начальной стадией фибрирования легких. Именно этот период соответствует понятию «окно терапевтических возможностей», когда с помощью активной противовоспалительной терапии можно если не излечить больного полностью, то весьма существенно замедлить развитие патологического процесса. Для разработки эффективной патогенетической терапии ИПЛ при РА необходимо проведение крупных клинических исследований.

### 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.



- sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):817–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199805\)41:5%3C817::AID-ART7%3E3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199805)41:5%3C817::AID-ART7%3E3.0.CO;2-S).
19. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008;168(2):159–66. DOI: [10.1001/archinternmed.2007.59](http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.59).
  20. Rajasekaran AB, Shovlin D, Lord P, Kelly CA. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis; a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(9):1022–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.9.1022>.
  21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al.; ATS/ERS task force. Standardization of spirometry. *Eur Resp J.* 2005;26(2):319–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
  22. Черняк АВ, Неклюдова ГВ. Диффузионная способность легких. В кн.: Функциональная диагностика в пульмонологии. Практическое руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. Москва: Атмосфера; 2009. С. 94. [Chernyak AV, Neklyudova GV. Diffusive ability of lungs. In: *Funktsional'naya diagnostika v pul'monologii. Prakticheskoe rukovodstvo* [Functional diagnostics in pulmonology. Practical Guide]. Chuchalin AG, editor. Moscow: Atmosfera; 2009. P. 94.]
  23. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, et al. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J.* 1999;12(2):363–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020363>.
  24. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):429–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-004-0472-y>.
  25. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203160>.
  26. Inui N, Enomoto N, Suda T, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem.* 2008 Sep;41(13):1074–7. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2008.06.014](http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.06.014). Epub 2008 Jul 3.
  27. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS, et al. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis.* 2009 Jul;12(2):136–44. DOI: [10.1111/j.1756-185X.2009.01376.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2009.01376.x).
  28. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol.* 2009;28(5):611–3. DOI: [10.1007/s10067-009-1128-9](http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1128-9). Epub 2009 Feb 28.
  29. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) – restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21575>.
  30. Baka Z, Edit Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):238–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2751>.
  31. Verpoort KN, Papendrecht-van der Voort EA, van der Helm-van Mil AH, et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2913–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22845>.
  32. Demoruelle M, Weisman M, Derber L, et al. Lung abnormalities in subjects with elevations of rheumatoid arthritis-related autoantibodies without arthritis by examination and imaging suggest the lung is an early and perhaps initiating site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:A25 DOI: [10.1136/annrheumdis-2011-201231](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201231).
  33. Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. A gene environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3085–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20553>.

# Коморбидность при ревматоидном артрите

Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Татьяна Александровна Панафидина; [panafidina@inbox.ru](mailto:panafidina@inbox.ru)

**Contact:** Tatyana Panafidina; [panafidina@inbox.ru](mailto:panafidina@inbox.ru)

Поступила 18.12.13

Пик начала ревматоидного артрита (РА) приходится на 30–55 лет. В этом возрасте пациенты имеют и другие сопутствующие (коморбидные) заболевания, которые оказывают влияние на течение и прогноз РА, выбор тактики лечения и качество жизни больных.

**Цель** настоящего исследования — выявить наиболее значимые и часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с РА.

**Материал и методы.** Включено 200 пациентов в возрасте 55 [46; 61] лет, преобладали женщины (82,5%), с длительным течением заболевания (5 [1; 10] лет), серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (83,0%) и антителам к циклическому цитруллинному пептиду (81,6%), с умеренной и высокой клинической активностью болезни (DAS28=3,9 [3,1; 4,9]). У 71,2% пациентов рентгенологически выявлялись деструктивные изменения суставов кистей или стоп различной степени выраженности, 64,5% больных имели II функциональный класс. Основным базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) был метотрексат, его получали 69,5% пациентов, терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) применялась в 21,0% случаев. 15,5% пациентов не получали БПВП и ГИБП. Глюкокортикоиды принимали 43,0% больных РА.

**Результаты.** Сопутствующие заболевания имели 72,0% пациентов с РА. Чаще всего встречалась артериальная гипертензия (АГ; 60,0%), дислипидемия (ДЛП; 45,0%), переломы разной локализации (29,5%) и ишемическая болезнь сердца (21,0%). Инфаркт миокарда и инсульт наблюдались в 1,5 и 1,0% случаев соответственно. Сахарный диабет (СД) выявлен в 7,5% случаев, остеопороз — у 15,5% пациентов. 81,7% пациентов с РА и АГ и 80,0% пациентов с РА и СД получали гипотензивную и сахароснижающую терапию соответственно. В то же время больные РА, имеющие ДЛП и остеопороз, принимали специфические препараты гораздо реже (30,0 и 29,0% соответственно).

**Выводы.** Коморбидные состояния при РА встречаются часто. Учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной летальности при РА, необходимо адекватно и своевременно корректировать традиционные факторы риска (АГ, ДЛП, СД). Курация больных РА требует междисциплинарного подхода и взаимодействия между врачами разных специальностей.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; сопутствующие (коморбидные) заболевания; артериальная гипертензия; дислипидемия; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; остеопороз.

**Для ссылки:** Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283–289.

## COMORBIDITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Panafidina T.A., Kondratyeva L.V., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Popkova T.V.

The peak onset of rheumatoid arthritis (RA) is at 30–55 years of age. At this age, the patients have also other concomitant diseases (comorbidities) that affect the course and prognosis of RA, the choice of its treatment policy, quality of life of the patients.

**Objective:** to identify the most important and common comorbidities in patients with RA.

**Subjects and methods.** Two hundred patients (median age 55 [46; 61] years) were enrolled; there was a preponderance of women (82.5%) with median disease duration 5 [1; 10] years, seropositive for IgM rheumatoid factor (83.0%) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (81.6%) with moderate and high disease activity (median DAS28 value 3.9 [3.1; 4.9]). Varying degrees of destructive changes in hand and foot joints were radiologically detected in 71.2% of the patients; 64.5% of the patients had Functional Class II. Methotrexate was given to 69.5% of the patients; therapy with biological agents was used in 21.0% of the cases. 15.5% of the patients did not receive DMARD or biologics. 43.0% of the patients with RA received glucocorticoids.

**Results.** Comorbidities were present in 72.0% of the patients with RA. The most common diseases were hypertension (60.0%), dyslipidemia (45.0%), fractures at various sites (29.5%), and coronary heart disease (21.0%). Myocardial infarction and stroke were observed in 1.5 and 1.0% of cases, respectively. There was diabetes mellitus (DM) in 7.5% of the cases and osteoporosis in 15.5% of the patients. 81.7% of the patients with RA and hypertension and 80.0% of those with RA and DM received antihypertensive and sugar-lowering therapy, respectively. At the same time the RA patients with dyslipidemia and osteoporosis received specific drugs far less frequently (30.0 and 29.0%, respectively).

**Conclusion.** Comorbidities are frequently encountered in RA. By taking into account the fact that cardiovascular diseases are a main cause of death in RA; it is necessary to adequately and timely modify traditional risk factors (hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus). Treatment patients with RA requires an interdisciplinary approach and an interaction between physicians of different specialties.

**Key words:** rheumatoid arthritis; concurrent diseases (comorbidities); hypertension; dyslipidemia; diabetes mellitus; coronary heart disease; osteoporosis.

**Reference:** Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):283–289.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-283-289>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. Распространен-

ность РА составляет 0,5–2%. Пик начала заболевания приходится на 30–55 лет [1]. В данном возрастном периоде пациенты нередко приобретают или уже имеют и другие сопутствующие (коморбидные) заболевания.

Интерес исследователей к коморбидным состояниям при РА обусловлен их влиянием на течение и прогноз самого заболевания, выбор тактики лечения и на качество жизни больных. Сопутствующие заболевания могут появиться до развития РА, в период обострения или ремиссии, а также могут быть осложнением хронического аутоиммунного воспаления и/или его терапии. Следует учитывать разную степень «взаимодействия» самого РА и сопутствующих заболеваний. Например, некоторые виды злокачественных новообразований не зависят от наличия РА у больного, в то же время хроническое воспаление при РА повышает вероятность развития кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) [2–7], или определенная терапия при РА увеличивает риск язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и частоту инфекционных болезней [8]. К наиболее часто встречающимся жизнеугрожающим и социально значимым сопутствующим заболеваниям и осложнениям РА относятся КВЗ, инфекции, интерстициальная болезнь легких, амилоидоз, переломы различных локализаций и злокачественные новообразования. Некоторые из них в большей степени оказывают влияние на физическую и/или социальную активность пациентов, другие – на проводимую терапию, третьи значимо повышают риск летальности. Например, интерстициальная болезнь легких, КВЗ и злокачественные новообразования в большей степени ассоциированы с летальностью, в то время как сопутствующая депрессия – с потерей трудоспособности. Группа американских ученых, основываясь на результатах анализа Национального банка данных по ревматическим заболеваниям в США (National Data Bank for Rheumatic Disease, NDB), изучала влияние различных сопутствующих заболеваний на течение и исходы РА. Оценивались следующие показатели: смертность, частота госпитализаций, социальная адаптация, инвалидизация, функциональный статус пациентов, затраты на лечение. Их данные представлены в табл. 1, где по степени влияния (с 1-го по 5-е место) распределены наиболее значимые сопутствующие заболевания [2, 9].

Как видно из таблицы, наибольшее влияние на течение и исход РА оказывают болезни легких, КВЗ, сахарный диабет, переломы, депрессия, поражение ЖКТ.

**Цель** настоящего исследования – выявить наиболее значимые и часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с РА, наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН.

**Материал и методы**

Настоящая работа проведена в рамках международного исследования CORRONA (the COnsortium of

Rheumatology Researchers Of North America), которое предполагает наблюдение за долгосрочными исходами у пациентов с РА в течение 5 лет. Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных осуществляется каждые  $6 \pm 3$  мес (2 раза в год) на базе ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН и одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, в возрасте от 18 до 85 лет включительно, отвечающие классификационным критериям РА Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 или старше 85 лет, IV функциональный класс (ФК) по классификации ACR. Включено 200 пациентов (165 женщин и 35 мужчин) в возрасте от 19 до 73 лет (медиана [25-й; 75-й перцентили] – 55 [46; 61] лет). Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Проведено стандартное клиническое обследование с определением числа болезненных и припухших суставов, продолжительности утренней скованности и общей оценки здоровья пациентом (ООЗП). Выраженность боли и ООЗП регистрировали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм); уровень С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия), концентрацию антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – иммуноферментным методом (Axis-Shield Diagnostics, Великобритания). Активность болезни определяли с помощью индекса DAS28 [10].

Среди пациентов преобладали женщины (82,5%) с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ (83,0%) и АЦЦП (81,6%), с умеренной и высокой клинической активностью болезни (DAS28 >3,2), 16,5% пациентов имели различные внесуставные проявления РА. На момент начала наблюдения у 57 из 198 (28,8%) больных артрит был неэрозивным, у остальных рентгенологически выявлялись деструктивные изменения в суставах кистей или стоп различной степени выраженности. Большинство пациентов (64,5%) имели II ФК. Основным базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) был метотрексат (МТ), его получали 69,5% пациентов; терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) применялась в 21,0% случаев, была представлена преимущественно ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ; 9,0% среди всех пациентов и 42,9% среди получавших ГИБП) и ритуксимабом (РТМ; 6,5 и 31,0% соответственно). 15,5% пациентов не получали терапию БПВП и ГИБП. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 43,0% больных РА.

**Таблица 1** Влияние наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний на различные исходы у пациентов с РА (по данным NDB)

Исход	Сопутствующие заболевания (в порядке убывания значимости)				
	1	2	3	4	5
Смертность	Поражения легких	ИМ	Переломы	Инсульт	СД
Госпитализации	ИМ	Поражения легких	Другие КВЗ	АГ	Депрессия
Потеря трудоспособности	Депрессия	СД	Поражения легких	«	Неязвенные поражения ЖКТ
Функциональный статус (HAQ)*	«	Переломы	СД	Язвенные поражения ЖКТ	То же
Затраты на лечение	Поражения легких	Болезни печени	«	АГ	Другие КВЗ

*Примечание.* HAQ – Health Assessment Questionnaire, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия.

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде медианы (Me) с указанием в скобках верхнего и нижнего квартилей [25-й; 75-й перцентили].

### Результаты

Сопутствующие заболевания имели 144 (72,0%) пациента с РА, из них 44 (30,6%) – одно, 56 (38,9%) – два, 33 (22,9%) – три и 11 (7,6%) – четыре. Чаще всего встречались АГ (60,0%), дислипидемия (ДЛП; 45,0%), переломы разной локализации (29,5%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС; 21,0%). Кроме того, такие жизнеугрожающие состояния, как ИМ и инсульт, наблюдались в 1,5 и 1,0% случаев соответственно. СД, в основном 2-го типа, выявлен в 7,5% случаев, остеопороз (ОП) – у 31 (15,5%) пациента, причем 9 из них (29,0%) перенесли переломы различных локализаций (табл. 3). В анамнезе серьезные инфекционные заболевания (туберкулез) и злокачественные новообразования выявлены в единичных случаях (4,5 и 1% соответственно). Язвенное поражение верхних отделов ЖКТ в стадии ремиссии отмечено у 29 (14,5%) пациентов с РА. Интерстициальных заболеваний легких на момент включения пациентов в исследование не зарегистрировано.

Более половины (54,5%) пациентов с РА, в том числе 81,7% с АГ, получали гипотензивную терапию. 80,0% пациентов с РА и сопутствующим СД принимали сахароснижающие препараты. В то же время больные РА, имеющие ДЛП и ОП, получали статины и бисфосфонаты значительно реже (30,0 и 29,0% соответственно; табл. 4). Следует отметить, что 7 (16,7%) из 42 пациентов (возраст 59,0 [53,0; 60,0] лет) с РА и ИБС проведено аортокоронарное шунтирование и/или стентирование просвета коронарных артерий.

### Обсуждение

Прогноз для пациентов, страдающих РА, значительно улучшился благодаря своевременному назначению БПВП (МТ, лефлуномид), ГИБП и постоянному мониторингу за эффективностью терапии со стороны ревматологов [11–13]. Однако сопутствующие заболевания значительно сокращают продолжительность жизни и ухудшают ее качество у пациентов с РА [14–16]. Одной из основных причин высокого риска летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов [17, 18].

Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных РА колеблется от 1,4 до 3,96 [19–21]. ССО, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, при РА имеют некоторые особенности. Они характеризуются множественным поражением коронарных сосудов; ранними рецидивами острого коронарного синдрома; увеличением летальности после первого ИМ; высокой частотой «бессимптомного» ИМ; увеличением риска ИМ (в том числе «бессимптомного») до развития клинических проявлений РА; связью с активностью воспаления (частое выявление внесуставных проявлений, стойкое увеличение СОЭ, СРБ и других маркеров воспаления) [22–24].

КВЗ в исследуемой когорте больных имели место у 44 (22,0%) пациентов, чаще встречалась ИБС (21,0%), реже –

ИМ (1,5%) и инсульт (1,0%), что совпадает с данными других авторов [6, 7, 24–27]. Согласно данным литературы, частота развития клинических проявлений атеросклероза у пациентов с РА значительно выше, чем в группе контроля (относительный риск 4,19), и составляет 23,5% [24], ИБС выявляется у 20,4% пациентов с РА (относительный риск 3,64) [24], в том числе частота ИМ колеблется от 0,5 до 5,5% [6, 7, 25, 26], инсульт отмечается в 1,9% случаев [27]. Раннее развитие атеросклероза при РА связано с накоплением традиционных факторов риска (АГ, ДЛП, СД, курение, ожирение, гиподинамия и др.), хроническим вос-

**Таблица 2** Характеристика больных, включенных в исследование (n=200)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	35/165
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	55,0 [46,0; 60,5]
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [1,0; 10,0]
Ранний РА (≤1 года), n (%)	60 (30,0)
Рентгенологическая стадия РА, I/II/III/IV, n (%)	17 (8,6)/110 (55,6)/45 (22,7)/26 (13,1)
Внесуставные проявления, n (%)	34 (17,0)
ФК, I/II/III, n (%)	46 (23,0)/129 (64,5)/25 (12,5)
Серопозитивность, n (%):	
• IgM РФ	166 (83,0)
• АЦЦП	155/190 (81,6)
DAS28, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,9 [3,1; 4,9]
Активность РА по DAS 28, n (%):	
• низкая (<3,2)	60 (30,0)
• умеренная (3,2–5,1)	99 (49,5)
• высокая (>5,1)	41 (20,5)
Терапия БПВП на момент включения, n (%):	
• МТ	169 (84,5)
• лефлуномид	18 (9,0)
• сульфасалазин и др.	12 (6,0)
Терапия ГИБП на момент включения, n (%):	
• ингибиторы ФНОα	18 (9,0)
• РТМ	13 (6,5)
• абатацепт	9 (4,5)
• тоцилизумаб	2 (1,0)
Отсутствие терапии БПВП и ГИБП на момент включения в исследование, n (%)	31 (15,5)
Прием ГК на момент включения, n (%)	86 (43,0)
Средняя доза ГК в пересчете на преднизолон, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [5,0; 7,5]

**Таблица 3** Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с РА

Сопутствующая патология	Частота, n (%)
АГ	120 (60,0)
ДЛП	90 (45,0)
ИБС	42 (21,0)
ИМ	3 (1,5)
Инсульт	2 (1,0)
СД	15 (7,5)
ОП	31 (15,5)
Переломы	59 (29,5)



**Таблица 4** Частота применения различных классов препаратов для терапии сопутствующих заболеваний у пациентов с РА

Сопутствующая патология	Частота приема соответствующих препаратов, n (%)
АГ	98/120 (81,7)
ДЛП	27/90 (30,0)
СД	12/15 (80,0)
ОП	9/31 (29,0)

палением, побочными эффектами противоревматической терапии (нестероидными противовоспалительными препаратами – НПВП; ГК), недостаточным вниманием к профилактике сердечно-сосудистых осложнений со стороны врачей и пациентов.

Традиционные факторы риска оказывают наиболее значимое влияние на развитие КВЗ. При РА их накопление происходит до начала заболевания, а затем системное хроническое воспаление способствует развитию клинических проявлений атеросклероза. АГ – наиболее частое коморбидное состояние при РА, что связано с активностью основного заболевания, приемом НПВП, ГК, БПВП (лефлуномид, циклоспорин). Частота АГ при РА варьирует от 18,0 до 70,5% [28], что обусловлено особенностями выборки пациентов (различие больных по возрасту, сравнение пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, использование различных критериев диагностики АГ). По нашим данным, 60,0% больных РА страдают АГ. Следует отметить высокий процент (81,7) пациентов с РА и АГ, выполняющих рекомендации врача и принимающих гипотензивную терапию.

Системное воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта холестерина (ХС) крови [29, 30]. Исследователи [31, 32] указывают на ассоциацию между уровнем СРБ, цитокинами, клеточными молекулами адгезии и показателями липидного спектра крови, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА. Следует отметить, что у пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания и независимо от возраста наблюдается повышение уровня общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности [33, 34]. Основными медикаментозными средствами, влияющими на липидный обмен, служат статины [35]. Эти препараты доказали свою эффективность в снижении ССО в общей популяции на 25–50% [35]. Необходимо учитывать возможность неблагоприятного взаимодействия статинов с другими препаратами, в том числе применяемыми для лечения РА (МТ, циклоспорином и др.) [35], что требует тщательного мониторинга указанных осложнений. Возможно, с этими проблемами связана относительно низкая частота (30,0%) приема статинов пациентами, страдающими РА и имеющими сопутствующую ДЛП, в нашем исследовании.

По данным D.H. Solomon и соавт. [36], встречаемость СД в когорте пациентов с РА (n=48 718) и в группе сравнения без ревматических заболеваний (n=442 033) составила 8,6 и 5,8 случая на 1000 пациенто-

лет соответственно, при этом ОР развития СД при РА повышался в 1,5 раза. По данным других исследований [23, 37], частота СД у пациентов с РА достигала 15–19%, что выше, чем в популяции среднего возраста (4–8%) [38]. В то же время в исследованиях M.C. Wasko и соавт. [39, 40] показано, что частота развития СД при РА примерно равна популяционной. Опрос 5302 граждан США старше 60 лет не выявил ассоциации между наличием РА и СД [37]. В нашей группе пациентов частота СД равна значна популяционной (7,5%). Известно, что ГК увеличивают эндогенный синтез глюкозы гепатоцитами, стимулируют глюконеогенез; с другой стороны, ГК, подавляя хронический воспалительный процесс, могут улучшать инсулинорезистентность тканей. По данным J.N. Hoes и соавт. [41], кумулятивная и суточная дозы ГК коррелировали с инсулинорезистентностью и СД 2-го типа, однако при учете текущей активности РА (по DAS28) ассоциация уменьшалась. Таким образом, вопросы, касающиеся взаимного влияния воспаления, терапии и нарушений углеводного обмена при РА, требуют дальнейшего изучения.

Мы уже затронули тему влияния антиревматических препаратов на сопутствующие заболевания при РА. Некоторые из них оказывают отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, увеличивая риск возникновения КВЗ. Так, например, риск ИМ ассоциирован с приемом НПВП [42, 43]. ГК могут повышать частоту КВЗ при РА за счет проатерогенного воздействия на липидный профиль [44, 45]. В то же время среди пациентов с РА, получающих МТ, риски развития сердечно-сосудистых событий ниже, чем у больных, никогда не получавших БПВП [46]. Шведские ученые [47] продемонстрировали снижение риска впервые развившегося КВЗ у пациентов с РА на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  в сравнении с группой больных, не получавших эти препараты. В двух других исследованиях подобная ассоциация не подтвердилась [25, 48]. По данным исследования QUEST-RA (the QUEstionnaires in STandard monitoring of patients with Rheumatoid Arthritis program), больные РА и АГ реже получали МТ, но чаще лефлуномид и ГК, чем пациенты с РА и без АГ. В то же время терапия МТ, лефлуномидом, сульфасалазином, ингибиторами ФНО $\alpha$  и ГК в целом снижала риск развития ИМ, инсульта и других КВЗ. Лечение антималярийными препаратами и препаратами золота не привело к снижению риска КВЗ [27].

Разработаны профилактические рекомендации EULAR (European League Against Rheumatism) [49] и APP (Ассоциации ревматологов России) [1], которые предполагают обязательное ежегодное определение суммарного коронарного риска (СКР) с дополнительной поправкой на длительность РА (>10 лет), позитивность по РФ и АЦЦП, наличие внесуставных проявлений болезни, коррекцию традиционных факторов риска, эффективный контроль за воспалением, рациональное использование потенциально опасных препаратов, назначаемых для лечения РА.

Остеопения при РА является следствием низкой физической активности и терапии ГК [50–53]. Вторичный ОП при РА встречается во всех возрастных группах и диагностируется как у женщин, так и у мужчин. Распространенность у больных РА ОП в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, по данным раз-

ных авторов, колеблется от 10 до 67%. Она определяется размером выборки и возрастом больных, включенных в исследование [50, 54–57]. В нашей когорте пациентов средний возраст составил 55 лет, ОП встречался в 15,5% случаев. ОП у больных РА может протекать бессимптомно, и часто первым его клиническим признаком является перелом. Переломы, связанные с ОП, в ряду многих сопутствующих заболеваний, являются причиной низкого качества жизни больных, инвалидизации и преждевременной смерти. Переломы у пациентов с РА встречаются в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Так, Т.Р. van Staa и соавт. [51], обследовав 30 262 пациентов с РА, продемонстрировали относительный риск развития переломов костей предплечья, равный 2,0 [1,8; 2,3], позвонков – 2,4 [2,0; 2,8] в сравнении с контрольной группой без ревматических заболеваний. При этом высокий риск развития ОП при РА выявляется независимо от приема ГК [51–53], но прием даже низких доз ГК повышает этот риск в 2 раза [50, 51, 58, 59]. Несмотря на проводимые исследования и серьезные последствия, вызванные ОП, ревматологи не всегда назначают специфическую терапию [60]. Только 29,0% пациентов с РА и сопутствующим ОП на момент включения в данное исследование принимали бисфосфонаты, ровно столько же больных (29,0%) имели переломы при ОП. Для профилактики ОП всем пациентам, страдающим РА и особенно получающим ГК, необходимо мониторировать минеральную плотность костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии и профилактически назначать препараты кальция и витамина D, а при наличии показаний добавлять к терапии бисфосфонаты.

В единственное опубликованное на настоящий момент популяционное проспективное многоцентровое международное (17 стран с 5 континентов) исследование COMORA (COMORbidities in Rheumatoid Arthritis), посвященное оценке распространенности и терапии сопутствующих заболеваний у больных РА в реальной клинической практике разных стран, включено 3920 пациентов (средний возраст  $56 \pm 13$  лет, женщин 81,7%, длительность болезни  $9,6 \pm 8,7$  года, DAS28 =  $3,7 \pm 1,6$ ) [61]. По результатам данного исследования сердечно-сосудистые катастрофы (ИМ + инсульт) были зарегистрированы у 236 (6%) пациентов с РА, 162 (68,6%) из них получали антитромботическую терапию. Из общего числа больных РА низкие дозы

аспирина с профилактической целью (наличие в анамнезе ИМ или инсульта, значение СКР >20%) должны были получать, но не получали 9,5% пациентов. Именно ревматологами была впервые выявлена АГ у 18% пациентов, СД – у 3,7%, ДЛП – у 11% больных РА, ранее не имевших этих диагнозов и не получавших необходимую терапию. Денситометрия до начала данного исследования была проведена 58,2% пациентам, 44,4% принимали витамин D. Результаты COMORA и нашего исследования свидетельствуют о недостаточном адекватном контроле за сопутствующими заболеваниями у пациентов с РА. Таким образом, ведение больных РА требует междисциплинарного подхода и взаимодействия между врачами разных специальностей.

В заключение хочется обратить ваше внимание на основные тезисы нашего исследования:

1. Коморбидные состояния при РА встречаются часто, оказывают влияние на течение и прогноз РА.

2. Учитывая, что КВЗ являются основной причиной летальности при РА, необходимо адекватно и своевременно контролировать и корректировать традиционные факторы риска.

3. Новые противоревматические препараты, применяемые в последнее время, могут значимо уменьшать активность РА. Необходимо учитывать их влияние на разнообразные сопутствующие заболевания, что требует тщательной разработки дизайна исследований, многолетнего наблюдения. В будущем наиболее привлекательными окажутся те препараты, которые смогут не только уменьшать активность РА, но и снижать риск развития каких-либо сопутствующих болезней, учитывая, что половина пациентов с РА имеют два и более коморбидных состояния.

#### 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, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical recommendations]. 2nd ed., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
2. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):885–906. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2007.06.002>.
3. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):60–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21560>.
4. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1595–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.034777>.
5. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2061–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21932>.
6. Sodergren A, Stegmayr B, Lundberg V, et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):263–6.
7. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1608–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.050377>.
8. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.057265>.
9. Wolfe F, Michaud K. Data collection, maintenance, analysis for rheumatic disease research. *Rheum Dis Clin North Am*.

- 2004;30(4):753–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2004.07.007>.
10. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.
  11. Shourt CA, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980–2007: a population-based study focused on surgery rates, sex, and mortality. *J Rheumatol*. 2012;39(3):481–5. DOI: 10.3899/jrheum.111056.
  12. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1100–4. DOI: 10.1136/ard.2008.093690.
  13. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):638–43. DOI: 10.1136/ard.2009.123976.
  14. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370408>.
  15. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. DOI: 10.1186/ar2669.
  16. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):30–4. DOI: 10.1136/ard.2008.098038.
  17. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–7. DOI: 10.1002/art.24092.
  18. Lindhardsen J, Ahlehoj O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):929–34. DOI: 10.1136/ard.2010.143396.
  19. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(51):35–61.
  20. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1309–13. DOI: 10.1093/rheumatology/kep252.
  21. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1395–400. DOI: 10.1136/ard.2008.094151.
  22. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):402–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20853>.
  23. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):722–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20878>.
  24. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Consilium medicum*. 2008;10(11):128–35. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Aterotromboz at autoimmune diseases: current state of a problem. *Consilium medicum*. 2008;10(11):128–35. (In Russ.)]
  25. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;55(4):531–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22094>.
  26. Tureson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):952–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.018101>.
  27. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al.; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. DOI: 10.1186/ar2383.
  28. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;50(3):52–68. [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;50(3):52–68. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-574>.
  29. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2004;44(4):4–9. [Nasonov EL, Popkova TV. Cardiovascular problems of rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;44(4):4–9. (In Russ.)]
  30. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737–45. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12%3C2737::AID-ART460%3E3.0.CO;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12%3C2737::AID-ART460%3E3.0.CO;2-#).
  31. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(3):435–42.
  32. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05>.
  33. Попкова ТВ, Новикова ДС, Новиков АА и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2007;46(5):4–10. [Popkova TV, Novikova DS, Novikov AA, et al. Role of blood cholesterol transport system disturbances in atherosclerosis development in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;46(5):4–10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2007-14>.
  34. Van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):184–8.
  35. Graham I, Atar D, Borch-Johnson K и др. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4(3):111–28. [Graham I, Atar D, Borch-Johnson K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2008;4(3):111–28. (In Russ.)].
  36. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2114–7. DOI: 10.1136/ard.2009.125476.
  37. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol*. 2007;34(3):469–73.
  38. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>.
  39. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007;298(2):187–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.2.187>.
  40. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):512–21. DOI: 10.1002/acr.20414.
  41. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in patients with



- rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1887–94. DOI: 10.1136/ard.2011.151464.
42. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2005;165(9):978–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.9.978>.
  43. Jü ni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9450):2021–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17514-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17514-4).
  44. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J*. 1994;70(830):863–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.70.830.863>.
  45. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1489–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10269>.
  46. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2045>.
  47. Jacobsson LT, Turesson C, Gü lfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1213–8.
  48. Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):820–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22418>.
  49. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
  50. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):522–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3%3C522::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C522::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-Y).
  51. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22117>.
  52. Lane NE, Pressman AR, Star VL, et al. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1995;10(2):257–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650100212>.
  53. Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis: a population based study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(1):18–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.53.1.18>.
  54. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008 Sep;28(11):1143–50. DOI: 10.1007/s00296-008-0576-x.
  55. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):420–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.4.420>.
  56. Беневоленская ЛИ, Торопцова НВ. Остеопороз. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 589–607. [Benevolenskaya LI, Toroptsova NV. Osteoporoz. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Rheumatology. National Guide]*. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 589–607.]
  57. Смирнов АВ, Насонова ВВ. Минеральная плотность костной ткани по данным денситометрического исследования у больных ревматоидным артритом. В кн.: Тезисы Всероссийской конференции с международным участием «Медико-социальные проблемы костно-мышечных заболеваний в XXI веке». Москва; 2000. С. 93. [Smirnov AV, Nasonova VV. The mineral density of bone fabric according to densitometrical research at patients with rheumatoid arthritis. In: *Tezisy Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Mediko-sotsial'nye problemy kostno-myshechnykh zabolevanii v XXI veke»* [Theses of the All-Russian conference with the international participation «Medico-social problems of bone and muscular diseases in the XXI century»]. Moscow; 2000. P. 93.]
  58. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(11):2582–9.
  59. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(4):631–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2006.07.002>.
  60. Solomon DH, Katz JN, Cabral D, et al. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):873–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22350>.
  61. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.



# Изменение активности, функционального класса и подвижности позвоночника при анкилозирующем спондилите на фоне терапии различными фармакологическими средствами

Иванова М.<sup>1</sup>, Стоилов Р.<sup>1</sup>, Раденска-Лоповок С.Г.<sup>2</sup>, Манолова И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника ревматологии Университетской многопрофильной больницы для активного лечения имени Св. Ивана Рилского, София, Болгария; <sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия; <sup>3</sup>Кафедра социальной медицины Медицинского факультета Фракийского университета, Стара Загора, Болгария

<sup>1</sup>Bulgaria, Sofia, ul. Urvich, 13, 1612; <sup>2</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>3</sup>Болгария, Стара Загора 6000, Студентски град

**Контакты:**  
Румен Стоилов;  
rmstoilov@abv.bg

**Contact:** Rumen Stoilov;  
rmstoilov@abv.bg

Поступила 09.01.14

**Цель** — оценить изменение активности заболевания и функционального статуса больных анкилозирующим спондилитом (АС) на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в болгарской популяции.

**Материал и методы.** Обследовали 66 больных АС — на момент включения в исследование и через 12 мес. 25 (37,9%) из них получали НПВП, 14 (21,2%) — синтетические БПВП (сульфасалазин и метотрексат) и 27 (40,9%) — ингибиторы ФНО $\alpha$  (адалimumаб и этанарцепт). Активность заболевания определялась по BASDAI, ASDAS-СРБ, ASDAS-СОЭ, СОЭ и уровню С-реактивного белка (СРБ), а также оценке врача и пациента. Функциональную недостаточность определяли по BASFI, DFI, HAQ-S и BASMI. Для оценки ответа на терапию использовали критерии улучшения ASAS, а также изменения ASDAS ( $\Delta \geq 1,1$  единицы — клинически значимое улучшение и  $\Delta \geq 2,0$  единицы — значительное улучшение). Для подтверждения ремиссии применялись критерии ASAS.

**Результаты.** После 12 мес лечения НПВП были отмечены статистически значимое снижение уровня СРБ ( $p < 0,05$ ) и повышение DFI ( $p < 0,05$ ). 20% улучшение по ASAS и ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 1,1$  отмечалось в одном случае, ASAS5/6 — в 8% случаев. 40% улучшения и частичной ремиссии по ASAS, а также ASDAS  $\Delta \geq 2,0$  не наблюдалось ни у одного пациента. На фоне лечения синтетическими БПВП не наблюдалось статистически значимых изменений показателей активности и функционального статуса, а 20% ответ по ASAS отмечался у 14,3% пациентов. 40% ответ по ASAS, ASAS5/6, ASDAS  $\Delta \geq 1,1$  и ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 2,0$  — у 7,1%. Частичной ремиссии не наблюдалось. Лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  обеспечивало значительное улучшение всех показателей активности и функции ( $p < 0,001$ ). 20% ответ ASAS был получен в 63% случаев, 40% ответ — в 48,1%, ASAS5/6 — в 59,3%, частичная ремиссия — в 33,3%, ASDAS-СРБ  $\Delta \geq 1,1$  — в 66,7%, ASDAS-СРБ 2,0 — в 48,1%, ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 1,1$  — в 63% и ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 2,0$  — в 37% случаев. Сравнение ответа на терапию показало лучшие результаты при назначении ингибиторов ФНО $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Ингибиторы ФНО $\alpha$  являются наиболее эффективным средством для подавления активности заболевания, улучшения функционального статуса при АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; нестероидные противовоспалительные препараты; базисные противовоспалительные препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

**Для ссылки:** Иванова М, Стоилов Р, Раденска-Лоповок С.Г., Манолова И. Изменение активности, функционального класса и подвижности позвоночника при анкилозирующем спондилите на фоне терапии различными фармакологическими средствами. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):290–294.

## CHANGE OF ACTIVITY, FUNCTIONAL CLASS, AND SPINAL MOBILITY IN ANKYLOSING SPONDYLOSIS DURING THERAPY WITH DIFFERENT PHARMACOLOGICAL AGENTS

Ivanova M.<sup>1</sup>, Stoilov R.<sup>1</sup>, Radenska-Lopovok S.G.<sup>2</sup>, Manolova I.<sup>3</sup>

**Objective:** To assess change of disease activity and the functional status of patients with ankylosing spondylitis (AS) during treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors in a Bulgarian population.

**Subjects and methods.** Sixty-six patients with AS were examined at baseline and after 6 months 25 (37.9%) from them received NSAIDs, 14 (21.2%) — synthetic DMARDs (sulfasalazine and methotrexate), and 27 (40.9%) — TNF- $\alpha$  inhibitors (adalimumab and etanercept). The disease activity was assessed by BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, ESR, and C-reactive protein (CRP), as well as by physician's and patient's assessments. Functional failure was determined by BASFI, DFI, HAQ-S, and BASMI. ASAS improvement criteria and ASDAS changes (clinical improvement  $\Delta \geq 1.1$  units and considerable improvement  $\Delta \geq 2.0$  units) were used to assess response to therapy. ASAS criteria were employed to confirm remission.

**Results.** After 12 months of NSAID therapy, there was a statistically significant decrease of CRP level ( $p < 0.05$ ) and an increase of DFI ( $p < 0.05$ ). ASAS and ASDAS-ESR 20% improvement  $\Delta \geq 1.1$  was noted in one case; ASAS 5/6 in 8% of cases. There was a 40% improvement and partial remission in ASAS, as well as in ASDAS  $\Delta \geq 2.0$  in none patient. Treatment with synthetic DMARDs showed no statistically significant changes in activity and functional status and ASAS 20% response in 14.3% of the patients. A 40% response in ASAS, ASAS5/6, ASDAS  $\Delta \geq 1.1$  and ASDAS-ERS  $\Delta \geq 2.0$  was seen in 7.1%. No partial remission was observed. TNF- $\alpha$  inhibitor treatment provided significant improvement of all activity and function indicators ( $\Delta \leq 0.001$ ). There was ASAS 20% response in 63% of cases, 40% response in 48.1%, ASAS5/6 in 59.3%, partial remission in 33.3%, ASDAS-CRP  $\Delta \geq 1.1$  in 66.7%, ASDAS-CRP 2.0 in 48.1%, ASDAS-ESR  $\Delta \geq 1.1$  in 63% and ASDAS-ESR  $\Delta \geq 2.0$  in 37% of cases. Comparison of therapy response showed that the use of TNF- $\alpha$  inhibitors provided better results ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** TNF- $\alpha$  inhibitors are the most effective agent to suppress disease activity and to improve functional status in AS.

**Key words:** ankylosing spondylitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; disease-modifying antirheumatic drugs; tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors.  
**Reference:** Ivanova M, Stoilov R, Radenska-Lopovok SG, Manolova I. Change of activity, functional class, and spinal mobility in ankylosing spondylitis during therapy with different pharmacological agents. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):290–294.  
**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-290-294>

За последние десять лет достигнуты значительные успехи в изучении проблемы анкилозирующего спондилита (АС). Они связаны прежде всего с разработкой принципиально новых эффективных лекарственных средств. Раньше лечение данного заболевания ограничивалось физиотерапевтическими методами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Появление и широкое внедрение в практику ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) привело к значительному повышению эффективности лечения АС и повлияло на исход болезни.

Основная цель лечения АС – поддержание качества жизни путем контроля симптомов и лабораторной активности, профилактики деформаций и инвалидизации, связанных со структурными изменениями в результате неостогеогенеза [1].

Комплексное ведение больных АС представлено в рекомендациях Международной группы по изучению спондилоартритов/Европейской антиревматической лиги (ASAS/EULAR), переработанных в 2010 г. [1]. Как препараты первой линии рекомендуются НПВП. Отмечается, что эффективность базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая сульфасалзин (СУЛЬФ) и метотрексат (МТ), при поражении позвоночника не доказана. СУЛЬФ может применяться для лечения больных с периферическим артритом. Больным с персистирующей высокой активностью АС необходимо назначение ингибиторов ФНО $\alpha$  [2].

**Целью** данного исследования является оценка изменения активности заболевания и функционального статуса на фоне лечения различными препаратами (НПВП, синтетическими БПВП и ингибиторами ФНО $\alpha$ ) больных АС в болгарской популяции.

**Материал и методы**

В исследование включили 66 больных с достоверным АС в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (54 мужчины и 12 женщин) в возрасте 18–71 года ( $40,11 \pm 11,55$  года) и давностью заболевания 0,5–52 года ( $14 \pm 10$  лет). Двадцать пять (37,9%) больных получали НПВП, 14 (21,2%) – БПВП (СУЛЬФ или МТ) и 27 (40,9%) – ингибиторы ФНО $\alpha$  (адалимумаб или этанерцепт). Анализ проводился во время первого визита и через 12 мес после назначения терапии.

Активность заболевания определяли по BASDAI, ASDAS-СРБ, ASDAS-СОЭ [3, 4], оценке врача и пациента, а также биомаркерам воспаления – СОЭ и уровню С-реактивного белка (СРБ). Для определения функционального статуса использовали BASFI, DFI, HAQ-S, BASMI [5–8].

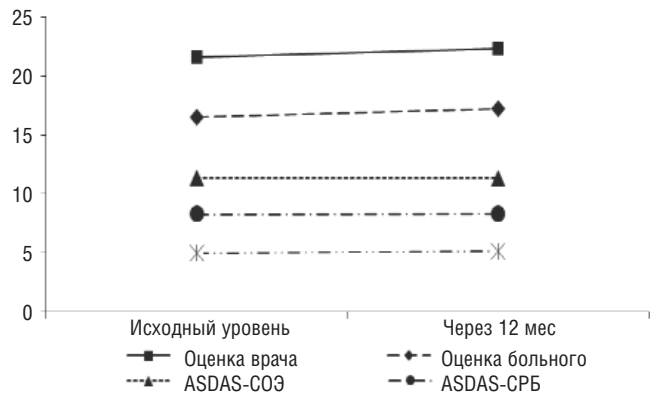
Ответ на проведенную терапию определяли по критериям улучшения [9, 10], а также по изменению ASDAS ( $\Delta \geq 1,1$  – клинически значимое улучшение,  $\Delta \geq 2,0$  – значительное улучшение) [11]. Для подтверждения ремиссии использовали критерии ASAS.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью SPSS для Windows, v. 16,0 (SPSS Inc., США). Применяли методы описательной статистики, Т-тест и критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

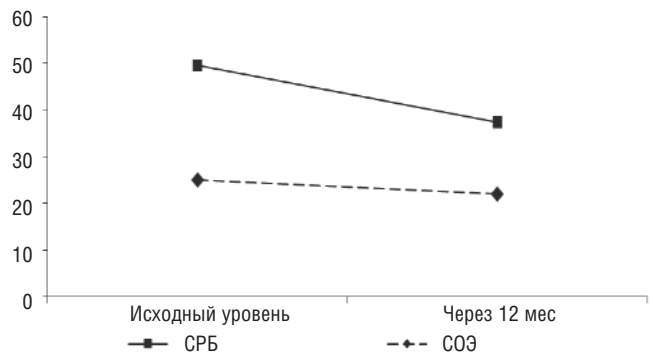
**Результаты исследования**

**Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.** После 12 мес лечения НПВП наблюдали статистически значимое снижение уровня СРБ в сыворотке в среднем на  $24,73 \pm 6,09$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Отмечалось слабо выраженное снижение ASDAS-СРБ, ASDAS-СОЭ и СОЭ. Однако эта динамика была статистически недостоверна. Динамика BASDAI, активности болезни по оценке врача и пациента была незначительна (рис. 1 и 2).

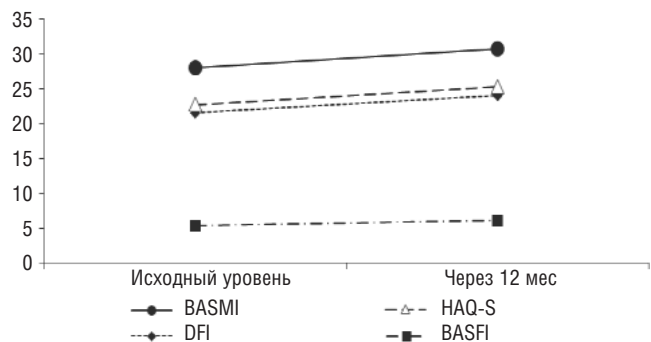
BASFI, HAQ-S и BASMI существенно не менялись (рис. 3).



**Рис. 1.** Изменение клинических показателей активности болезни после 12 мес лечения НПВП



**Рис. 2.** Изменение лабораторных показателей активности болезни после 12 мес лечения НПВП



**Рис. 3.** Изменения функциональных индексов после 12 мес лечения НПВП

На фоне лечения НПВП 20% ответ по ASAS был получен только у 1 (4%) больного, а ASAS 5/6 – у 2 (8%). 40% ответ по ASAS и частичная ремиссия по ASAS не были достигнуты ни в одном случае (рис. 4). ASDAS-COЭ  $\Delta \geq 1,1$  отмечено лишь у одного больного (4%). ASDAS-CPБ  $\Delta \geq 1,1$  не наблюдалось (рис. 5, 6).

**Лечение базисными противовоспалительными препаратами.** Четырнадцать (21,2%) больных получали БПВП. В этой группе показатели активности болезни и функциональной недостаточности существенно не менялись. У двух больных отмечалось 20% и у одного – 40% улучшение по критериям ASAS, у одного был получен ответ ASAS5/6 (рис. 7–9). Никто из больных этой группы не достиг частичной ремиссии по ASAS (см. рис. 4). В одном случае отмечалось  $\Delta \geq 1,1$  по ASDAS-COЭ и ASDAS-CPБ.

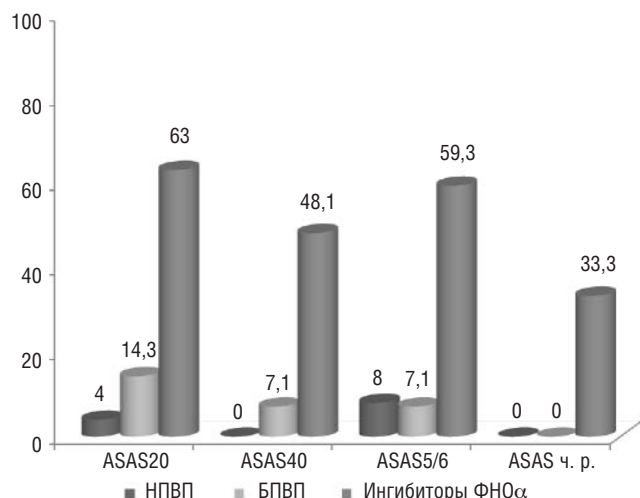


Рис. 4. Оценка эффективности лечения по критериям ASAS

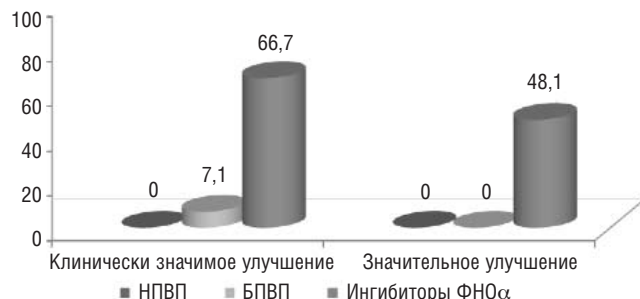


Рис. 5. Изменения ASDAS-CPБ на фоне лечения НПВП, БПВП и ингибиторами ФНОα

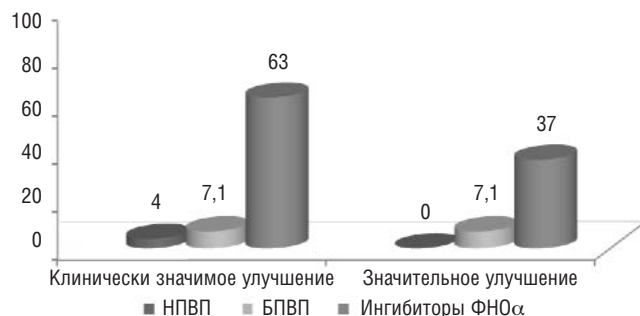


Рис. 6. Изменения ASDAS-COЭ на фоне лечения НПВП, БПВП и ингибиторами ФНОα

У одного больного этой группы отмечалось ASDAS-COЭ  $\Delta \geq 2,0$  (см. рис. 5, 6).

**Лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α.**

В этой группе больных нами было выявлено значительное улучшение BASDAI в среднем на  $2,80 \pm 2,55$  ( $p < 0,001$ ), ASDAS-CPБ на  $1,89 \pm 1,25$  ( $p < 0,001$ ), ASDAS-COЭ на  $1,61 \pm 1,13$  ( $p < 0,001$ ), оценки активности болезни пациентом на  $2,59 \pm 2,80$  см ( $p < 0,001$ ), оценки активности болезни врачом на  $2,39 \pm 2,27$  см ( $p < 0,001$ ), СОЭ на  $28 \pm 25$  мм/ч ( $p < 0,001$ ) и CPБ на  $40,43 \pm 6,32$  мг/л ( $p < 0,001$ ; рис. 10, 11).

Наблюдалось также существенное улучшение функционального статуса по BASFI в среднем на  $1,46 \pm 1,97$  ( $p = 0,001$ ), по DFI на  $3,67 \pm 7,94$  ( $p < 0,05$ ) и по HAQ-S на  $0,21 \pm 0,45$  ( $p < 0,05$ ; рис. 12). Отмечалось некоторое улучшение

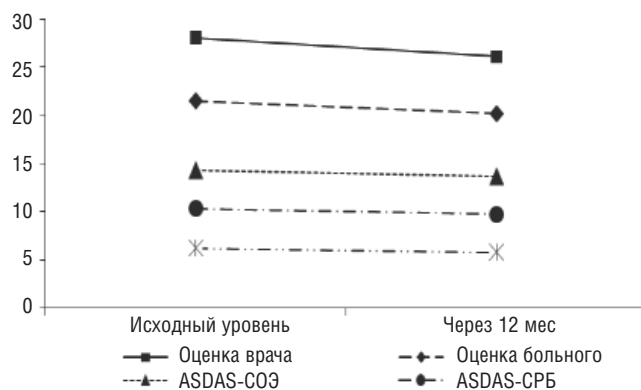


Рис. 7. Изменения клинических показателей активности болезни на фоне лечения БПВП

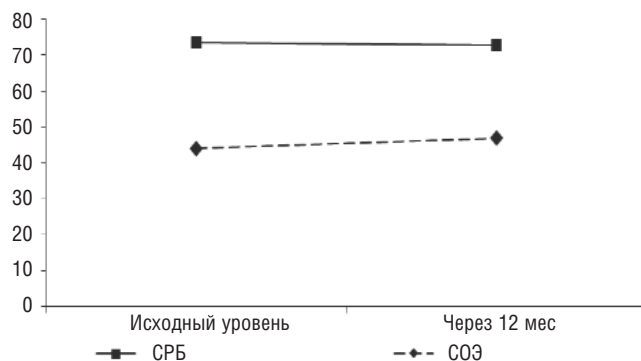


Рис. 8. Изменения лабораторных показателей активности болезни на фоне лечения БПВП

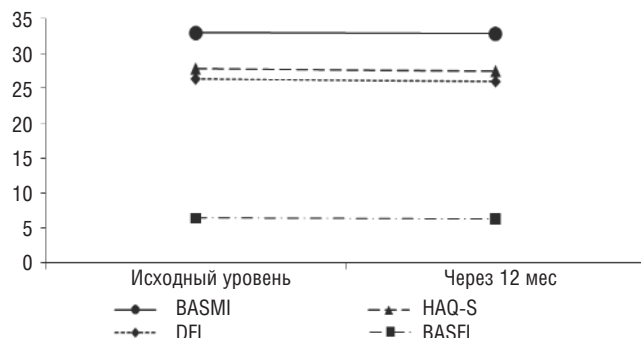


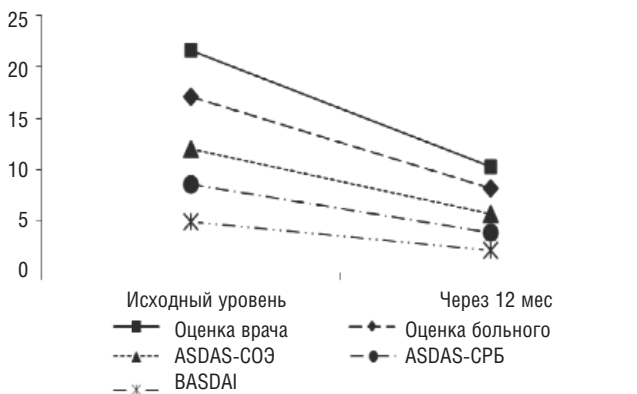
Рис. 9. Изменения функциональных индексов и подвижности позвоночника на фоне лечения БПВП

ние подвижности позвоночника по BASMI, однако эта динамика статистически недостоверна.

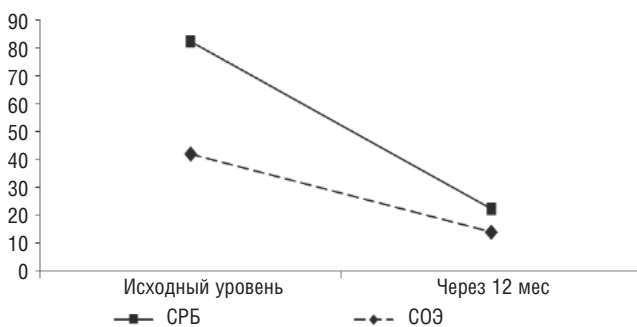
У 17 (63%) пациентов наблюдалось 20%, у 13 (48,1%) – 40% улучшение по ASAS, у 16 (59,3%) получен ответ по ASAS5/6, а критериям частичной ремиссии (ASAS ч.р.) отвечали 9 (33,3%) больных (см. рис. 4). На фоне проводимой терапии генно-инженерными биологическими препаратами ASDAS-СРБ  $\Delta \geq 1,1$  отмечалась у 18 (66,7%), ASDAS-СРБ  $\Delta \geq 2,0$  у 13 (48,1%), ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 1,1$  у 17 (63%) и ASDAS-ESR  $\Delta \geq 2,0$  у 10 (37%) больных (см. рис. 5, 6).

**Обсуждение**

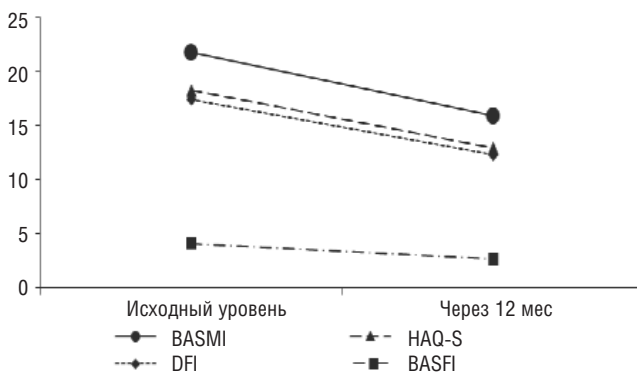
Чтобы определить эффективность различных классов фармакологических средств, принятых для лечения АС, мы провели проспективное исследование трех групп



**Рис. 10.** Изменения клинических показателей активности болезни на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$



**Рис. 11.** Изменения лабораторных показателей активности болезни на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$



**Рис. 12.** Изменения функциональных индексов и подвижности позвоночника на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$

больных. Оценивали изменения активности болезни и функционального статуса под влиянием НПВП, БПВП и ингибиторов ФНО $\alpha$ . Ответ на терапию оценивали по критериям ASAS и индексу ASDAS, который точно определяет «состояние активности болезни» в конкретной временной точке и позволяет более корректно интерпретировать полученные данные [12].

В нашем исследовании у больных, получавших НПВП, значительно снижались уровень СРБ, но клинические параметры активности болезни существенно не менялись. Не отмечалось также значительных изменений функционального статуса пациентов.

НПВП являются препаратами первой линии лечения АС. Они эффективно уменьшают боль и скованность как при кратковременном, так и при длительном использовании [13]. Краткосрочное применение НПВП у малой группы больных не влияло на воспаление в позвоночнике, которое оценивалось с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14]. В то же время длительная терапия может предупреждать формирование новых синдесмофитов [15]. Результаты, показывающие замедление прогрессирования болезни на фоне приема НПВП, вызывают говорить о них как о болезни-модифицирующих средствах [15]. В связи с этим международная экспертная группа ASAS рекомендует в клинических исследованиях накапливать данные о схемах приема НПВП.

Нами прослежено небольшое число больных, получавших БПВП. Эти препараты также не обеспечивали существенного снижения активности болезни и улучшения функционального статуса

Существует общее мнение, что БПВП (СУЛЬФ, МТ и лефлуномид) не влияют на аксиальные симптомы болезни. СУЛЬФ умеренно эффективен при поражении периферических суставов у больных АС. Новые исследования данной области [16] подтверждают эту точку зрения. Большинство исследований доказывают определенную эффективность СУЛЬФ при поражении периферических суставов у больных АС [1].

Результаты применения МТ не дают достаточных оснований для его использования в лечении АС. Проведенное не так давно большое открытое исследование с подкожным применением больших доз МТ [17] также не подтвердило его эффективность при аксиальной форме болезни. Большинство ревматологов применяют МТ при первоначально периферической форме АС, но отсутствуют убедительные доказательства в пользу этой тактики [1]. Полученные нами результаты также говорят о неэффективности МТ при АС.

В нашем исследовании ингибиторы ФНО $\alpha$  обеспечивали значимое улучшение функционального статуса, клинических параметров активности болезни, а также снижение лабораторных показателей воспалительной активности. Мы отметили тенденцию к увеличению объема движений позвоночника. Эти данные согласуются с результатами проведенных ранее клинических испытаний.

Ряд плацебоконтролируемых исследований инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба и голимумаба показали хорошее воздействие препаратов на больных, резистентных к НПВП. Уже в конце 2-й недели лечения уменьшаются боль, скованность и утомляемость, а функциональная активность улучшается. Через 12 нед улучшается и подвижность позвоночника [18, 19]. Максимальный эффект отмечается через 12 нед и сохраняется на протяжении нескольких лет. Наблюдаются также улучшение качества жизни, уменьшение де-



прессии, повышение работоспособности и производительности труда, снижение уровней острофазовых маркеров, улучшение морфологических изменений синовиальной оболочки и признаков воспаления по данным МРТ. Ингибиторы ФНО $\alpha$  эффективно подавляют воспалительные изменения позвоночника и периферических суставов. Они обеспечивают благоприятные результаты у 60% больных. Все категории больных отвечают на лечение, хотя более молодые пациенты, с меньшей давностью болезни, менее нарушенной функцией, повышенным уровнем СРБ и менее выраженными признаками воспаления (по данным МРТ) показывают лучшие результаты. Следует отметить, что даже пациенты с полным анкилозом позвоночника сообщают о значительном симптоматическом улучшении [20]. В настоящий момент результаты клинических испытаний ингибиторов ФНО $\alpha$  не позволяют говорить, что они способны сдерживать прогрессирование структурных изменений при АС. Необходимо проводить дополнительные исследования, в частности на больных с ранним АС, чтобы определить, является ли это прогрессирование результатом большой давности болезни на момент включения пациентов в исследование и/или существуют ФНО-независимые пути формирования костной ткани [20].

Наши результаты показывают, что более чем у половины пациентов, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , мо-

жет быть получен 20% ответ по ASAS и ответ по ASAS5/6, у 48% отмечалось 40% улучшение по ASAS и у 1/3 больных была зарегистрирована частичная ремиссия. Клинически значимое улучшение по ASDAS наблюдалось у 60% больных, значительное улучшение отмечено у 48% из них.

Полученные нами данные подтверждают высокую эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$  при АС. Эти препараты обеспечивают значительное снижение активности заболевания и существенное улучшение функционального статуса. При этом ингибиторы ФНО $\alpha$  значительно превосходили по эффективности НПВП и БПВП.

#### 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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896–904. DOI: 10.1136/ard.2011.151027.
- Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905–8. DOI: 10.1136/ard.2011.151563.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy G, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheum*. 1994;21(12):2286–91.
- Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18–24. DOI: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281–5.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):302–7.
- Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1990;17(7):946–50.
- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS metrology index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694–8.
- Anderson JJ, Baron G, van der Heijde, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1876–86. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200108)44:8%3C1876::AID-ART326%3E3.0.CO;2-F.
- Brandt J, Listing J, Sieper J, et al. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1438–44. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.016717. Epub 2004 Mar 25.
- Machado P, Landewe R, Lie E, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47–53. DOI: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
- Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):863–7. DOI: 10.1136/ard.2008.091793. Epub 2008 Jul 15.
- Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1205–15. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.20985.
- Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1466–9. DOI: 10.1136/ard.2008.092213. Epub 2008 Oct 24.
- Wanders AJ, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21054.
- Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomizes, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1543–51. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.30223.
- Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):419–21. Epub 2006 Aug 10. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.054098.
- Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(30):346–52. Epub 2007 Oct 29.
- Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al.; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136–46. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21913.
- Van der Heijde D, Maksymowych W. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):949–54. DOI: 10.1136/ard.2009.119529. Epub 2010 May 5.

# Значение артрита периферических суставов в клинической картине анкилозирующего спондилита

Эрдес Ш.Ф., Волнухин Е.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; [erdes@iramn.ru](mailto:erdes@iramn.ru)

Contact: Shandor Erdes; [erdes@iramn.ru](mailto:erdes@iramn.ru)

Поступила 19.08.13

**Цель** — выяснить роль артрита периферических суставов в клинической картине анкилозирующего спондилита (АС) и его влияние на терапевтическую тактику в реальной практике врачей ревматологов.

**Материал и методы.** В исследование включено 330 больных АС, последовательно обратившихся к ревматологам в течение 4 мес в 24 городах Российской Федерации. На всех больных заполнялась специально разработанная клиническая карта.

**Результаты.** Периферический артрит имели 47% из 300 больных АС, в том числе у 17% имелось поражение суставов верхних, а у 46% — нижних конечностей. У пациентов с периферическим артритом были выше значения СОЭ, индексы BASDAI и ASDAS-СОЭ. У них также отмечались более выраженные функциональные нарушения по сравнению с больными, имевшими изолированный аксиальный вариант заболевания. У 56% больных были выявлены клинические признаки поражения тазобедренных суставов, а у 43% они были двусторонними. По мнению ревматологов, 24 (8%) больных нуждались в эндопротезировании тазобедренного сустава.

**Выводы.** Наличие периферического артрита утяжеляет течение АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; периферический артрит.

**Для ссылки:** Эрдес ШФ, Волнухин ЕВ. Значение артрита периферических суставов в клинической картине анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):295–299.

## SIGNIFICANCE OF PERIPHERAL ARTHRITIS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Erdes Sh.F., Volnukhin E.V.

**Objective:** to elucidate the role of peripheral arthritis in ankylosing spondylitis (AS) and its impact on therapy choice in daily practice of rheumatologists.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 330 consecutive patients with AS referred to rheumatologists during 4 months in 24 cities and towns of the Russian Federation. A specially designed clinical schedule was filled out for all the patients.

**Results.** Peripheral arthritis was present in 47% of patients, including in 17 and 46% who had upper and lower limb joint involvement, respectively. Patients with peripheral arthritis had higher ESR, BASDAI and ASDAS-ESR levels. They were also found to have more marked functional disorders than the patients with its isolated axial variant. The clinical signs of hip joint involvement were detected in 56% of the patients and they were bilateral in 43%. In the rheumatologists' opinion, 24 (8%) needed total hip joint replacement.

**Conclusion.** Peripheral arthritis aggravates AS.

**Key words:** ankylosing spondylitis; peripheral arthritis.

**Reference:** Erdes ShF, Volnukhin EV. Significance of peripheral arthritis in ankylosing spondylitis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):295–299.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-295-299>

Анкилозирующий спондилит (АС) — это системное хроническое воспалительное заболевание аксиального скелета с частым вовлечением в патологический процесс периферических суставов и энтезисов, а также других органов и систем.

Клиническими проявлениями поражения опорно-двигательного аппарата при АС являются спондилит, артрит периферических суставов и энтезит. Для спондилита, особенно в первые годы заболевания, характерна боль воспалительного ритма, к которой со временем присоединяются ограничение объема движений в позвоночнике и нарушение осанки.

Периферический артрит (ПФА) в ходе заболевания встречается у половины больных АС. Наиболее часто поражаются крупные суставы нижних конечностей (коленные и голеностопные), реже — суставы верхних конечностей. Поражение суставов нередко развивается в виде асимметричного олиго- и/или моноартрита, причем, по мнению некоторых ис-

следователей [1, 2], пациенты с ПФА имеют более «мягкие» симптомы поражения позвоночника. Так, значение модифицированного теста Шобера и экскурсии грудной клетки было больше у больных АС с ПФА, а полный анкилоз крестцово-подвздошных суставов (КПС), квадратизация позвонков и наличие синдесмофитов при рентгенологическом исследовании у таких пациентов встречались значительно реже, чем у больных без поражения периферических суставов. Другие авторы сообщают [3, 4], что у больных с патологией суставов достоверно чаще встречаются энтезиты, повышение СОЭ, отмечается более тяжелое поражение позвоночника. Поражение тазобедренных суставов (ТБС) при АС занимает особое место в клинической картине болезни. Оно рассматривается отдельно от патологии других суставов конечностей.

Поражение ТБС развивается у 24–36% больных АС, причем у 5–7% из них оно обуславливает необходимость тотального эндо-

протезирования. Пациенты с вовлечением в процесс ТБС имеют достоверно более высокие значения функционального индекса (BASFI) [5, 6]. Кроме того, коксит рассматривается как один из факторов неблагоприятного прогноза, к которому также относятся начало заболевания до 16 лет, раннее ограничение подвижности позвоночника, высокие лабораторные показатели активности заболевания (повышение СОЭ >30 мм/ч), ПФА, дактилит, низкая эффективность терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). При выявлении коксита или наличии любых трех других неблагоприятных факторов повышается вероятность быстропрогрессирующего течения [7–9].

У больных АС с ПФА при подсчете индекса активности BASDAI его значения получаются выше, чем у лиц с изолированным аксиальным поражением (ИАП). Это объясняется более высокой активностью заболевания у таких пациентов и большими значениями отдельных составляющих индекса. С другой стороны, некоторые авторы считают, что вопросы о ПФА вносят непропорционально большой вклад в итоговое значение BASDAI [10, 11]. Интересно, что оценка активности аксиального АС по mini-BASDAI (BASDAI, в котором пункт о периферических суставах убран) дает не более высокие результаты, чем оценка по BASDAI [12, 13].

До недавнего времени у значительной части больных АС не удавалось надежно и стойко контролировать симптомы заболевания. Ситуация не менялась в течение длительного времени. Эти пациенты были вынуждены терпеть боль и нарастание ограничения функциональной активности, а врачи, при отсутствии выбора эффективных методов лечения, «смиряться» с дискомфортом, болью и нарушением трудоспособности, имеющимися у больных АС.

Появление в недавнем прошлом эффективной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) привело к резкому увеличению интереса к данной проблеме и созданию международных рекомендаций по лечению АС. Так, согласно рекомендациям ASAS [14] терапия АС должна включать в себя нефармакологические и фармакологические методы. Средством первой линии в лечении АС являются НПВП, которые показаны всем больным АС. При наличии ПФА и энтезита возможно локальное введение глюкокортикоидов (ГК). Среди «базисных препаратов» только сульфасалазин рекомендован к использованию при АС и только у пациентов с ПФА. Убедительных данных, доказывающих эффективность метотрексата, лефлуномида и других лекарственных средств этой группы у больных АС, нет [15, 16]. Наиболее эффективным средством лечения АС являются ингибиторы ФНО $\alpha$ , которые появились в конце 90-х годов XX в. в настоящее время широко используются для лечения хронических артритов [17].

**Целью** настоящей работы явились уточнение роли ПФА в клинической картине АС и оценка его влияния на терапевтическую тактику в условиях повседневной практики врачей ревматологов.

#### Материал и методы исследования

Нами было проведено наблюдательное исследование, основанное на однократном сборе данных, полученных во время визита пациента к врачу или во время его пребывания в стационаре, как это было нами описано ранее [18]. Оно не предусматривало какого-либо вмешательства в ведение больного, т. е. все пациенты обследовались и получали лечение в соответствии с обычной клинической практи-

кой либо на амбулаторном, либо на стационарном этапе. Индексы активности BASDAI и ASDAS рассчитывались на основании опросников, заполняемых больными самостоятельно. Для вычисления индекса ASDAS использовалось значение СОЭ, определявшееся по методу Вестергрена. Индекс вычислялся по следующей формуле:  $ASDAS = 0,113 \times OOA3 + 0,293 \times \sqrt{COЭ} + 0,086 \times B/ППС + 0,069 \times UC + 0,079 \times БСП$  [9], где OOA3 – общая оценка активности заболевания пациентом, Б/ППС – боль/припухлость периферических суставов, UC – продолжительность утренней скованности, БСП – боль в спине. Необходимость в эндопротезировании ТБС определялась врачами субъективно на основании клинических и рентгенологических данных.

В исследовании участвовали ревматологи из 29 клинических центров, расположенных в 24 городах России: Екатеринбурге (два центра), Великом Новгороде, Владивостоке, Воронеже, Иркутске, Казани, Кемерово, Красноярске, Краснодаре, Москве (три центра) и Московской области, Нижнем Новгороде, Оренбурге, Перми, Пензе, Ростове-на-Дону, Самаре, Санкт-Петербурге (два центра), Сургуте, Туле, Тюмени, Ульяновске, Уфе, Хабаровске, Ярославле.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.
2. Наличие обзорного рентгеновского снимка костей таза в прямой проекции, сделанного не более чем за 12 мес до начала исследования либо в момент его проведения.
3. Возраст больного старше 18 лет.
4. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерием исключения был отказ пациента участвовать в исследовании.

Врачи в течение 4 мес (01.02 – 01.06.2010) заполняли клинические карты на всех последовательно приходящих к ним на прием или находящихся на стационарном лечении пациентов с АС. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН. Пациентам, включенным в исследование, устно и письменно разъяснялся его смысл, после чего они подписывали информированное согласие на участие в нем.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для анализа использовались методы описательной статистики: при нормальном распределении количественных признаков использовали критерий Стьюдента (t) и дисперсионный анализ. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  (2x2 и 2xn), порядковые – критерия Манна–Уитни. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Включено 330 больных АС, средний возраст которых составил  $39,7 \pm 10,2$  года; соотношение мужчины : женщины – 6:1. У 155 (47%) из них имелось поражение периферических суставов, в том числе у 55 (17%) больных отмечались изменения суставов верхних, а у 151 (46%) – нижних конечностей. Выраженность боли в суставах по числовой ранговой шкале (ЧРШ) составляла в среднем  $4,9 \pm 2,7$  балла.

По длительности заболевания и срокам постановки диагноза больные с ПФА и без него не различались ( $14,4 \pm 9,1$  и  $14,9 \pm 7,7$ ;  $p = 0,6$  и  $8,8 \pm 7,2$  и  $8,7 \pm 6,3$ ;  $p = 0,9$  соответственно; табл. 1). В то же время у больных с ПФА значение СОЭ,

BASDAI и ASDAS было выше, чем при ИАП (соответственно 40,4±34,8 и 28±21,1 мм/ч,  $p=0,0001$ ; 5,1±2,3 и 4,5±1,9,  $p=0,005$ ; 3,5±1,2 и 3,2±1,0,  $p=0,01$ ). Кроме того, эта группа больных имела более выраженные функциональные нарушения по BASFI, чем пациенты с ИАП (4,7±2,8 и 3,9±2,4,  $p=0,02$ ). Также у этих больных чаще встречалось поражение энтезисов и ТБС, которые принято относить к аксиальному скелету. В то же время по частоте таких внескелетных проявлений, как увеит, кардит, псориаз, ВЗК, сравниваемые группы практически не различались. Однако аортит при ИАП встречался значительно чаще, чем при наличии ПфА. HLA-B27 антиген исследовался у 162 (49%) больных и выявлялся в 91% случаев. У негативных по HLA-B27 пациентов ПфА встречался чаще (62%), чем у позитивных (56%), однако эта разница не была достоверной.

Частота ПфА среди мужчин и женщин была одинаковой (47%), но клинические признаки поражения ТБС чаще имелись у мужчин, особенно двусторонней локализации (табл. 2).

Поражение ТБС при АС является одним из факторов неблагоприятного прогноза, значительно снижающим качество жизни, ухудшающим функциональный статус и требующим более активного лечения. В нашем исследовании более чем у половины больных (56%) отмечались клинические признаки поражения ТБС (боль и/или ограничение функции), а у 43% они имели двустороннюю локализацию. По данным УЗИ ТБС, проведенного у 67 больных, у 35 (56%) из них имелся выпот в полость сустава, который в 30 случаях сопровождался клиническими проявлениями (боль и ограничение движений), а в 5 оставался бессимптомным; у 17 (27%) больных с клиническими проявлениями поражения ТБС выпот при УЗИ не выявлялся, и у 10 (27%) не было ни клинических, ни сонографических признаков коксита. Больные с поражением ТБС и без него не различались по возрасту на момент включения, возрасту начала болезни, длительности заболевания на момент обследования и на момент установки диагноза. HLA-B27 антиген одинаково часто выявлялся в обеих группах. В то же время ПфА и энтезисы у больных с поражением ТБС встречались достоверно чаще, чем без него (53,7 и 34,6%;  $p=0,02$  и 63,4 и 39,2%;  $p=0,002$  соответственно). Они имели достоверно более высокую активность заболевания по BASDAI, чем пациенты без коксита (соответственно 5,2±2,2 и 4,2±1,9;  $p<0,0001$ ) и более выраженные функциональные нарушения. Так, расстояние между внутренними лодыжками составляло 80,7±24,4 и 98,9±22,0 см ( $p<0,0001$ ), индекс BASMI-3 – 6,0 [4,0; 7,0] и 4,0 [2,0; 6,0] ( $p<0,0001$ ), а BASFI – 4,7 [2,5; 7,1] и 3,25 [1,5; 5,6] ( $p<0,0001$ ) соответственно. В то же время значения СОЭ и СРБ у больных с поражением и без поражения ТБС не различались. По мнению ревматологов, 24 (8%) больных нуждались в эндопротезировании (ЭП) ТБС (7 – в двустороннем). Клиническая характеристика больных показана в табл. 3.

Таблица 1 Некоторые клинические особенности больных АС с ПфА и без него

Показатель	ПфА есть (n=155)	ПфА нет (n=175)
Средний возраст, годы, М±δ	39,4±10,2	39,9±10,3
Энтезопатии, n (%)	97 (63)*	79 (45)
Коксит, n (%)	100 (64,5)*	86 (49,1)
BASFI, М±δ	5,7±7,9*	4,8±7,0
BASDAI, М±δ	5,1±2,3*	4,5±1,9
ASDAS-COЭ, М±δ	3,5±1,2	3,2±1,0
Увеит, n (%)	37 (24)	35 (20)
Аортит, n	1*	11
Кардит, n	9	12
Псориаз, n	0	2
ВЗК, n	2	5
СОЭ, мм/ч, М±δ	27,3±17,1*	21,7±13,2
СРБ, мг/л, М±δ	33,4±48,4 (n=118)	27,6±30,6 (n=131)

Примечание. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника. \* –  $p<0,05$ .

Больные в группе «нуждающихся» практически все были мужского пола (23 из 24); 11 из 12 обследованных были позитивны по HLA-B27. Средний возраст «нуждающихся» не отличался от основной группы больных. При этом заболевание у них начиналось несколько раньше, а диагноз устанавливался несколько позже, но эти различия недостоверны (см. табл. 3). В группе «нуждающихся» уровень СРБ был выше, чем у остальных пациентов (соответственно 59,3±46,3 и 28,1±37,7 мг/л;  $p=0,0008$ ), в то время как значимых различий СОЭ и активности заболевания по индексам BASDAI и ASDAS-COЭ не было. В группе «нуждающихся» достоверно хуже были функциональный статус по BASFI и метрологические индексы по BASMI-3.

В нашей работе мы анализировали лечение как в анамнезе, так и назначенное врачом в ходе настоящего исследования (табл. 4).

В анамнезе только 62% больных получали НВПВ регулярно, 34% – периодически, а 4% – их не принимали. Пациенты с ПфА чаще получали и получают диклофенак и нимесулид, реже целебрекс и мелоксикам. Такие «базисные» препараты, как сульфасалазин и метотрексат, назначались с одинаковой частотой, вне зависимости от наличия или отсутствия ПфА. После обследования, проведенного в ходе настоящей работы, у многих пациентов без ПфА они были отменены. Следует также отметить, что как до исследования, так и после него только 40–45% пациентов занимались ЛФК.

### Обсуждение

Несмотря на то что клиническая картина АС, описанная еще В.М. Бехтеревым более 100 лет назад, хорошо известна, диагноз АС устанавливается в среднем через

Таблица 2 Половые различия клинической симптоматики АС

Признак	Все (n=330)	Мужчины (n=285)	Женщины (n=45)	p
Аксиальное поражение, n (%)	175 (53)	151 (53)	24 (53)	0,4
Поражение ТБС, n (%): двустороннее	186 (56) 143 (43)	166 (58) 135 (47)	20 (44) 8 (18)	0,08 <0,001
ПфА, n (%): верхних конечностей нижних конечностей	155 (47) 55 (17) 151 (46)	134 (47) 48 (17) 132 (46)	21 (47) 7 (16) 19 (42)	0,5 0,8 0,6



7–10 лет от первых проявлений заболевания. На наш взгляд, это связано с рядом причин. Одной из них является разнообразие клинической картины, в том числе непостоянный характер боли в позвоночнике в дебюте болезни, доминирование на определенных этапах заболевания патологии периферических суставов или внескелетных проявлений (увеит, ВЗК, псориаз) и энтезопатий над поражением позвоночника.

В работах зарубежных авторов ПФА выявлялся у 58–72% больных АС, чаще в виде олигоартрита суставов нижних конечностей [19, 20]. Почти половина наших больных (47%) имели поражение периферических суставов. Чаще вовлекались суставы нижних конечностей. В нашем исследовании у больных с ПФА отмечались более высокая активность заболевания и более выраженные функциональные нарушения, чем у пациентов без ПФА, хотя по длительности заболевания они не различались.

Поражение ТБС при АС является одним из факторов неблагоприятного прогноза, который значительно снижает качество жизни и существенно ухудшает функциональный статус больных, быстро приводя к инвалидизации. Поражение ТБС, по данным литературы, встречается в 24–36% случаев, из которых от 5 до 8% требуют тотального ЭП ТБС. Пациенты с вовлечением в процесс ТБС чаще болели в детском возрасте, дольше болели, имели более выраженное поражение периферических суставов и энтезисов, достоверно выше счет BASFI [6]. В нашем исследовании более чем у половины больных (56%) отмечались клинические признаки поражения ТБС. Больные с поражением ТБС и без него не различались по возрасту, длительности заболевания и срокам установления диагноза. В то же время ПФА и энтезиты достоверно чаще выявлялись у больных с поражением ТБС. Последние имели достоверно более высокую активность заболевания по BASDAI и более выраженные функциональные ограничения. Однако острофазовые показатели, такие как СОЭ и уровень СРБ, практически не различались у больных с поражением и без поражения ТБС.

В настоящее время препаратами первой линии в лечении АС являются НПВП, которые показаны всем больным АС, и обсуждается необходимость в их применении даже при асимптомном течении заболевания для замедления прогрессирования [21]. В нашем исследовании только 62% больных регулярно лечились НПВП в анамнезе.

**Таблица 3** Характеристика больных, нуждающихся и не нуждающихся в ЭП ТБС, M±σ

Признак	Группа		p
	«нуждающихся» (n=24)	«не нуждающихся» (n=292)	
Возраст, годы	40,0±11,8	39,8±10,3	0,9
Возраст начала заболевания, годы	22,8±7,3	25,2±7,7	0,2
Длительность болезни к моменту установления диагноза, годы	10,2±7,9	8,6±6,7	0,3
СОЭ, мм/ч	40,8±38,5	33,5±28,7	0,3
СРБ, мг/л	59,3±46,3	28,1±37,7	0,0008
BASDAI	5,3±2,1	4,7±2,1	0,2
ASDAS-COЭ	3,6±1,3	3,3±1,1	0,3
BASFI	5,5±2,8	4,2±2,6	0,01
BASMI-3	6,7±1,8	4,9±2,3	0,0003

В нашей группе больных больше половины (57%) когда-либо принимали сульфасалазин, а на момент осмотра его получали 33%. Следует особо подчеркнуть, что каждый четвертый больной с ИАП также получал сульфасалазин, хотя он им не показан. До недавнего времени сульфасалазин широко использовался в мировой ревматологической практике. Так, по данным испанского регистра [22], его получали 12% больных АС, а в исследовании V. Vander Cruyssen и соавт. [19] 61% больных АС когда-либо принимали этот препарат. Однако к настоящему времени существует ряд исследований, показывающих неэффективность сульфасалазина при аксиальном АС [23, 24] и его слабую эффективность у больных с ПФА [25, 26].

В настоящее время не существует убедительных данных, доказывающих эффективность использования метотрексата у больных АС [15]. Имеются лишь единичные со-

**Таблица 4** Лечение, проводившееся ранее и рекомендованное после осмотра

Вид лечения	Больные, n (%)	
	ПФА есть (n=155)	ПФА нет (n=175)
Индометацин:		
н/вр	9 (6)	12 (7)
ранее	63 (41)	59 (34)
Диклофенак:		
н/вр	46 (30)*	39 (22)
ранее	100 (65)*	98 (56)
Мелоксикам:		
н/вр	26 (17)*	49 (28)
ранее	47 (30)	45 (26)
Нимесулид:		
н/вр	51 (33)*	41 (23)
ранее	69 (45)*	61 (35)
Целекоксиб:		
н/вр	2 (1)*	12 (7)
ранее	9 (6)	6 (3)
Сульфасалазин:		
н/вр	64 (41)*	44 (25)
ранее	70 (45)	75 (43)
Метотрексат:		
н/вр	31 (20)*	14 (8)
ранее	26 (17)	28 (16)
ГК перорально:		
н/вр	19 (12)*	10 (6)
ранее	29 (19)*	18 (10)
Инфликсимаб:		
н/вр	30 (19)	23 (13)
ранее	13 (8)	9 (5)
Адалимумаб:		
н/вр	3 (2)	3 (2)
ранее	3 (2)	2 (1)
ФЗТ:		
н/вр	56 (36)*	44 (25)
ранее	80 (52)*	65 (37)
ЛФК:		
н/вр	69 (45)	82 (47)
ранее	62 (40)*	41 (23)
Сан-кур:		
н/вр	6 (4)	6 (3)
ранее	41 (26)	44 (25)

**Примечание.** ФЗТ – физиотерапия, ЛФК – лечебная физкультура, Сан-кур – санаторно-курортное лечение, н/вр – в настоящее время, \* – p<0,05.

общения о его положительном влиянии на ряд показателей при АС, однако эти результаты получены на небольшом количестве больных [27]. Тем не менее, по данным ряда работ [19, 22], от 7 до 19% больных АС получают метотрексат, в нашем исследовании – 14%. При этом хороший эффект отмечался только у 1/3 больных. Согласно существующим рекомендациям ASAS [14] метотрексат и лефлуномид не показаны при АС ввиду их недоказанной эффективности.

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что наличие ПФА утяжеляет течение АС.

## ЛИТЕРАТУРА

- Baek HJ, Shin KC, Lee YJ, et al. Clinical features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: patients with peripheral joint disease (PJD) have less severe spinal disease course than those without PJD. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(12):1526–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh373>.
- Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis – data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):404–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken506>.
- Singh G, Lawrence A, Agarwal V, et al. Higher prevalence of extraarticular manifestations in ankylosing spondylitis with peripheral arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2008 Oct;14(5):264–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31817b8789>.
- Aggarwal R, Malaviya AN. Clinical characteristics of patients with ankylosing spondylitis in India. *Clin Rheumatol*. 2009;28(10):1199–205. DOI: 10.1007/s10067-009-1227-7. Epub 2009 Jul 18.
- Boonen A, Cruyssen BV, de Vlam K, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1249–55. DOI: 10.3899/jrheum.080831. Epub 2009 May 15.
- Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):73–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep174>.
- Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1883–7.
- Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol*. 1998;17(6):524–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01451293>.
- Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S16–22.
- Claudepierre P, Sibilia J, Goupille P, et al. Evaluation of a French version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 1997;24(10):1954–8.
- Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum*. 2004;51(2):154–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20233>.
- Song IH, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1701–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099226>.
- Hakkou J, Rostom S, Aissaoui N, et al. Comparison of the BASDAI and the mini-BASDAI in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(3):441–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1872-5>.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896–904. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.151027>.
- Chen J, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004524.
- Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):419–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.054098>.
- Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 336 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. 336 p.]
- Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (Часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):44–9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(2):44–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1272>.
- Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1072–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.064543>.
- Deesomchok U, Tumrasvin T. Clinical study of Thai patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 1985 Mar;4(1):76–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02032322>.
- Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21054>.
- Collantes E, Zarco P, Munoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1309–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem084>.
- Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2004–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780391209>.
- Schmidt WA, Wierth S, Milleck D, et al. Sulfasalazine in ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study and comparison with other controlled studies. *J Rheumatol*. 2002 Apr;61(2):159–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s003930200024>.
- Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004800.
- Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1147–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.052878>. Epub 2006 Apr 10.
- Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1568–74.

## 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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

# Качество жизни больных подагрой мужчин: есть ли отличия от популяции? Результаты сравнительного исследования

Мукагова М.В., Барскова В.Г., Елисеев М.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Майя Владимировна Мукагова; [maya\\_mukagova@mail.ru](mailto:maya_mukagova@mail.ru)

**Contact:** Maya Mukagova; [maya\\_mukagova@mail.ru](mailto:maya_mukagova@mail.ru)

Поступила 21.03.14

**Цель** — оценить качество жизни (КЖ) больных подагрой мужчин на основании данных опросника SF-36 в сравнении со стандартизованными показателями популяционного контроля.

**Материал и методы.** В исследование включено 153 больных подагрой мужчин, в каждом случае диагноз был подтвержден выявлением кристаллов моноурата натрия. Средний возраст пациентов составил  $47,5 \pm 12,9$  года (от 25 до 74 лет), медиана заболевания — 5,6 [3,03; 9,7] года. Проведено сравнение КЖ больных со стандартизованными показателями российской популяции с использованием опросника SF-36v1. Отдельно проводилось сравнение в разных возрастных группах: 25–34 года ( $n=23$ ), 35–44 года ( $n=48$ ), 45–54 года ( $n=44$ ), 55–64 года ( $n=20$ ), 65–74 года ( $n=18$ ).

**Результаты.** Суммарный физический компонент здоровья у больных подагрой ( $39,8 \pm 9,1$ ) был ниже ( $p < 0,00001$ ), а суммарный психологический компонент здоровья ( $51,72 \pm 8,3$ ) не отличался от такового в популяции. Наиболее существенные различия были выявлены по 4 шкалам, отражающим физический компонент здоровья. У больных подагрой отмечались достоверно большие, чем в контроле, показатели шкал: физического функционирования ( $46,1 \pm 10,03$  и  $51,75 \pm 9,71$ ;  $p < 0,0001$ ), ролевого физического функционирования ( $46,7 \pm 9,9$  и  $51,56 \pm 9,92$ ;  $p < 0,0001$ ), интенсивности боли ( $45,41 \pm 10,11$  и  $51,64 \pm 10,20$ ;  $p < 0,0001$ ) и общего состояния здоровья ( $47,73 \pm 9,6$  и  $51,47 \pm 10,15$ ;  $p < 0,0001$  соответственно). Также статистически значимы были различия по шкале жизнеспособности ( $p = 0,0006$ ) и шкале социального функционирования ( $p = 0,020$ ). Показатели психологического здоровья и ролевого эмоционального функционирования у больных подагрой мужчин не отличались от популяционного контроля. Аналогичные представленным выше различия были выявлены и при проведении сравнительного анализа в разных возрастных группах.

**Заключение.** У больных подагрой страдает преимущественно физическое здоровье, в меньшей мере — психологическое состояние, снижена социальная адаптация.

**Ключевые слова:** подагра; качество жизни; SF-36.

**Для ссылки:** Мукагова МВ, Барскова ВГ, Елисеев МС. Качество жизни больных подагрой мужчин: есть ли отличия от популяции? Результаты сравнительного исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):300–303.

## QUALITY OF LIFE OF MALE GOUTY PATIENTS: ARE THERE DIFFERENCES FROM THE POPULATION? RESULTS OF A COMPARATIVE STUDY

Mukagova M.V., Barskova V.G., Eliseev M.S.

**Objective:** to assess quality of life of male gouty patients with SF-36 questionnaire versus the standardized indicators of population-based control.

**Subjects and methods.** The study included 153 male patients with gout, in each case the diagnosis was verified by detection of monosodium urate crystals. The patients' mean age was  $47.5 \pm 12.9$  years (25 to 74 years); the median disease duration was 5.6 [3.03; 9.7] years. The SF-36v1 questionnaire was used to compare the quality of life of the patients with the standardized indicators of the Russian population. The comparison was made separately in different age groups: 25–34 years ( $n=23$ ), 35–44 years ( $n=48$ ), 45–54 years ( $n=44$ ), 55–64 years ( $n=20$ ), 65–74 years ( $n=18$ ).

**Results.** In the gouty patients, the physical health component summary score was lower ( $39.8 \pm 9.1$ ;  $p < 0.00001$ ) and the mental health component summary score ( $51.72 \pm 8.3$ ) did not differ from that in the population. The greatest differences were revealed in 4 scales reflecting the physical health component. The gouty patients versus the controls were found to have significantly higher scores of physical functioning ( $46.1 \pm 10.03$  and  $51.75 \pm 9.71$ ;  $p < 0.0001$ ), role physical functioning ( $46.7 \pm 9.9$  and  $51.56 \pm 9.92$ ;  $p < 0.0001$ ), pain intensity ( $45.41 \pm 10.11$  and  $51.64 \pm 10.20$ ;  $p < 0.0001$ ), and general health condition ( $47.73 \pm 9.6$  and  $51.47 \pm 10.15$ ;  $p < 0.0001$ , respectively). Of statistical significance were also differences in the scales of vital capacity ( $p = 0.0006$ ) and social functioning ( $p = 0.020$ ). In the male gouty patients, the mental health and role emotional functioning scores were similar to the population-based control ones. Comparative analysis revealed the above-mentioned similar differences in different age groups.

**Conclusion.** The physical health of the gouty patients is mainly poor and their mental health is poor to a lesser degree; their social adaptation is decreased.

**Key words:** gout; quality of life; SF-36.

**Reference:** Mukagova MV, Barskova VG, Eliseev MS. Quality of life of male gouty patients: are there differences from the population? Results of a comparative study. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):300–303.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-300-303>

Подагра — заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением [1]. Подагра является наиболее частым воспалительным заболеванием суставов у мужчин и женщин в постменопаузе;

ее распространенность достигает 2–4% по данным популяционных исследований [2–4].

Поражение суставов при подагре обычно проявляется острыми приступами моно- или олигоартрита, частота которых при отсутствии адекватной терапии может увеличиваться

вплоть до развития хронического артрита с вовлечением большого числа суставов, а также формированием подкожных и внутрикостных тофусов [5, 6]. По сводным данным, больные подагрой посещают врача во много раз чаще, чем пациенты с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, различными видами рака, заболеваниями печени и почек [7]. Подагрический артрит часто приводит к временной нетрудоспособности. По данным N.L. Edwards и соавт. [8], большой подагрой по причине болезни пропускает в среднем 25 рабочих дней в году. Экономические затраты на больных хронической подагрой очень велики и в США составляют до 6% от общих затрат на здравоохранение [9].

Исследование качества жизни (КЖ) в ревматологии является высокоинформативным методом оценки состояния больных и позволяет получить представление о влиянии заболевания на различные сферы жизни человека. Для объективизации понятия КЖ и расширения представления врача о состоянии больного в целом в отечественной и международной практике с успехом используются общие и специфические опросники. Одним из наиболее широко распространенных общих опросников является Short Form Medical Outcomes Study (SF-36). Влияние подагры на КЖ изучено пока недостаточно [10]. В нашей стране подобных исследований не проводилось.

**Цель** настоящего исследования — оценить КЖ больных подагрой мужчин на основании данных опросника SF-36v1 в сравнении со стандартизованными показателями популяционного контроля.

#### Материал и методы

В исследовании было предложено принять участие 185 больным подагрой мужчинам, из которых согласием ответили 153 (83%). Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие.

Таким образом, в одномоментном исследовании приняли участие 153 пациента мужского пола с диагнозом подагры. Для подтверждения диагноза всем пациентам проводилось исследование синовиальной жидкости или содержимого подкожного тофуса методом поляризационной микроскопии с целью выявления кристаллов моноурата натрия. Средний возраст пациентов составил  $47,5 \pm 12,9$  года (от 25 до 74 лет), медиана длительности заболевания — 5,6 [3,0; 9,7] года.

Артрит считался хроническим, если его активность сохранялась непрерывно >3 мес. Оценивались частота приступов артрита за предшествующий исследованию календарный год, наличие подкожных тофусов.

Диагнозы артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливались больным в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. В случае приема гипотензивных препаратов на момент включения в исследование также выставлялся диагноз АГ. Диагностика сахарного диабета (СД) 2-го типа проводилась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения. Хроническая болезнь почек регистрировалась при падении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин.

Обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 8,0. Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Оценка влияния заболевания на КЖ проводилась с помощью опросника SF-36v1. Параметры КЖ больных

подагрой сравнивались со стандартизованными показателями группы популяционного контроля соответствующего пола [11]. Следует иметь в виду, что респонденты популяционной группы также могли иметь функциональные нарушения или отдельные симптомы суставной патологии, связанные с возрастными изменениями. Поэтому сравнение параметров КЖ больных и контроля проводилось отдельно для каждой возрастной группы. С этой целью все респонденты были разделены в зависимости от возраста на 5 групп: 25–34 года (n=23), 35–44 года (n=48), 45–54 года (n=44), 55–64 года (n=20), 65–74 года (n=18).

#### Результаты

При анализе шкал SF-36 суммарный физический компонент здоровья у больных подагрой ( $39,8 \pm 9,1$ ) был достоверно ниже, чем в популяции ( $p < 0,00001$ ). Суммарное значение психологического компонента здоровья у них ( $51,72 \pm 8,3$ ) не отличалось от стандартизованного популяционного показателя.

При подагре в наибольшей степени были снижены показатели, характеризующие физическое здоровье. Так, по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, интенсивности боли и общего состояния здоровья показатели КЖ были на 4–7 баллов ниже, чем в популяции ( $p < 0,0001$ ; табл. 2). Это свидетельствовало о том, что подагра существенно ограничивает физическую активность больных, способность переносить физические нагрузки и выполнять повседневные действия, пациенты имели меньшую сопротивляемость болезни.

Средние стандартизованные показатели жизнеспособности ( $p < 0,0006$ ) и социального функционирования ( $p < 0,02$ ) также были ниже популяционных и свидетельствовали об ограничении жизненной активности и уровня социальных контактов. Ролевое эмоциональное функционирование практически не отличалось от средних популяционных значений. Среднее значение по шкале психологического здоровья у больных подагрой, напротив, популяционное, однако различия не были статистически значимы.

Таким образом, КЖ больных подагрой мужчин было значительно снижено вследствие хронической боли, функциональных ограничений, а также психологических проблем. В то же время суммарный психологический компонент здоровья у больных подагрой не отличается от популяционного.

**Таблица 1** Клинико-лабораторная характеристика больных (n=153)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±δ	47,5±12,9
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [3,03; 9,6]
Течение заболевания, n (%):	
рецидивирующее	102 (66,6)
хроническое	51 (33,3)
Мочевая кислота, мкмоль/л, М±δ	512,5±120,7
Прием аллопуринола, n (%)	33 (21,56)
Тофусы, n (%)	51 (33,3)
Коморбидные заболевания, n (%):	
АГ	113 (73,85)
инфаркт миокарда, инсульт	13 (8,49)
СД 2-го типа	26 (16,99)
хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин)	16 (10,45)
ХСН	35 (22,87)



Таблица 2 Показатели шкал SF-36, M±δ

Показатель шкалы	Популяционные показатели (мужчины, n=939)	Подагра (мужчины, n=153)	p
Физическое функционирование	51,75±9,71	46,11±10,03	<0,0001
Ролевое физическое функционирование	51,65±9,92	46,71±9,91	<0,0001
Интенсивность боли	51,64±10,20	45,41±10,11	<0,0001
Общее состояние здоровья	51,47±10,15	47,73±9,61	<0,0001
Жизнеспособность	52,28±9,45	49,49±8,71	0,0006
Социальное функционирование	51,70±9,72	49,65±10,31	0,02
Ролевое эмоциональное функционирование	51,31±9,83	50,79±9,87	0,5
Психологическое здоровье	52,76±9,11	53,78±9,0	0,2

При проведении сравнительного анализа в разных возрастных группах нами было выявлено, что больные подагрой мужчины в возрасте 25–34 лет в сравнении с популяционной группой имели более низкие показатели шкал физического функционирования ( $p=0,005$ ), ролевого физического функционирования ( $p<0,00001$ ), интенсивности боли ( $p<0,00001$ ) и социального функционирования ( $p=0,0033$ ), что свидетельствовало об ограничении физической и социальной активности молодых мужчин, страдающих подагрой.

В двух других возрастных группах (от 35 до 44 и от 55 до 64 лет) достоверные различия наблюдались лишь по трем шкалам – физического функционирования ( $p=0,001$  и  $p=0,001$  соответственно), ролевого физического функционирования ( $p=0,0002$  и  $p=0,03$ ) и интенсивности боли ( $p=0,00001$  и  $p=0,01$ ), что свидетельствовало о снижении физического здоровья пациентов.

Больные в возрасте 45–54 лет в сравнении с соответствующим контролем имели достоверное снижение по шкалам физического функционирования ( $p=0,0004$ ) и общего здоровья ( $p=0,0044$ ). Эти показатели позволяют характеризовать состояние здоровья больных подагрой как неудовлетворительное и предполагать у них меньшую сопротивляемость болезни.

В возрасте 65–74 лет значимые различия определялись только по шкалам физического функционирования ( $p=0,006$ ) и интенсивности боли ( $p=0,005$ ).

Для возрастных групп старше 35 лет не было выявлено различий ни по одному из показателей, характеризующих психологическое здоровье. И только в группе от 25 до 34 лет при подагре мы выявили более низкие значения психологического здоровья, чем в популяции, по шкале социального функционирования, что также было продемонстрировано и при сравнении общей группы больных подагрой с популяционным контролем, не разделенным на возрастные группы.

### Обсуждение

Данная работа является первой в Российской Федерации, проведенной для оценки КЖ больных подагрой. Показатели КЖ у наших пациентов в значительной мере уступают популяционным. У них страдает преимущественно физическое здоровье, в меньшей мере – психологическое состояние, снижена социальная адаптация.

В исследование были включены только пациенты с достоверным диагнозом подагры, подтвержденным выявлением кристаллов моноурата натрия, в отличие от большинства других схожих работ [12–14]. Все наши больные были обследованы амбулаторно и стационарно, в отличие

от многих зарубежных работ, где для оценки влияния подагры на КЖ использовались данные из общих поликлинических баз данных [12, 13, 15]. Так, в исследовании E. Roddy и соавт. [12] осмотрены врачом были только 82% больных, предположительно имеющих диагноз подагры по данным анкетирования. Кроме того, доля пациентов, согласившихся участвовать в исследовании, был весьма небольшой (23%), в то время как в нашем исследовании лишь 17% больных отказались заполнять опросники КЖ.

Как и в ряде зарубежных работ, посвященных изучению КЖ, в нашем исследовании использован общий опросник SF-36, позволяющий оценить КЖ не только больных, но и в популяции [16]. Наряду с опросником NAQ, инструментом, оценивающим функциональный статус пациентов, SF-36 был рекомендован группой по изучению исходов подагры OMERACT как валидный инструмент, отражающий КЖ [17, 18]. Выбор нами данного опросника также был обусловлен возможностью использовать его в популяционных исследованиях в случаях сочетания сразу нескольких соматических заболеваний, что при подагре особенно актуально [19].

Однако в настоящей работе не проводился анализ влияния на КЖ больных подагрой коморбидных заболеваний, хотя их наличие, в сочетании с нарушениями, обусловленными основным заболеванием, может способствовать снижению КЖ [12].

Наши данные показывают, что подагра у мужчин сопровождается снижением показателей физического здоровья, в то же время суммарный психологический компонент здоровья у них не отличался от популяционного. Результаты большинства подобных исследований продемонстрировали результаты, схожие с нашими. Так, С.А. Scire и соавт. [20] сообщают, что при отсутствии изменений в психологической сфере у больных подагрой в значительной мере страдал суммарный физический компонент здоровья в сравнении с популяционной нормой. Не было выявлено различий в психическом компоненте здоровья при подагре в популяции в работе М.А. Veskeg и соавт. [21], хотя физический компонент здоровья их пациентов обуславливал существенное снижение КЖ в сравнении с популяцией.

В общей группе обследованных нами больных подагрой отмечались более низкие значения КЖ, чем в популяционном контроле по шкалам, отражающим такие психические компоненты здоровья, как жизнеспособность и социальное функционирование, однако при сравнении данных показателей в отдельных возрастных группах эти различия полностью нивелировались. В то же время, по данным S.J. Lee и соавт. [22], статистически достоверными в сравнении с популяционной нормой были различия по

шкалам как физического ( $p < 0,002$ ), так и психологического ( $p < 0,001$ ) компонентов здоровья. Интересно, что по данным этого исследования наличие СД, болезней почек, ИБС или сердечной недостаточности в большей степени коррелировало со снижением индекса физического здоровья, чем показатели, отражающие клинические проявления. Кроме того, авторы статьи обращают особое внимание, что, хотя аллопуринол принимали более 80% включенных в исследование больных, у большинства из них приступы артрита сохранялись. В нашем исследовании аллопуринол получали только 1/3 больных, что тоже могло повлиять на результаты.

В заключение необходимо подчеркнуть, что полученные нами результаты демонстрируют низкое КЖ больных подагрой, отражающее в первую очередь изменения физического здоровья. Эти данные определяют социальную значимость подагры и необходимость более углубленного изу-

чения проблемы, КЖ следует также учитывать при оценке эффективности проводимого этим больным лечения.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование проводилось в рамках научной темы кандидатской диссертации «Качество жизни больных подагрой», утвержденной Ученым советом ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН в 2012 г. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;44(1):5–7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostics and gout treatment – scientifically reasonable requirement of improvement of the labor and vital forecast of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;44(1):5–7. (In Russ.)]
2. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):223. DOI: 10.1186/ar3199.
3. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136–41. DOI: 10.1002/art.30520.
4. Lu X, Li X, Zhao Y, et al. Contemporary epidemiology of gout and hyperuricemia in community elderly in Beijing. *Int J Rheum Dis*. 2013 Sep 30. DOI: 10.1111/1756-185X.12156.
5. Silva L, Miguel ED, Peiteado D, et al. Compliance in gout patients. *Acta Reumatol Port*. 2010;35(5):466–74.
6. Schlesinger N, Thiele RG. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1907–12. DOI: 10.1136/ard.2010.128454.
7. Bruce SP, Fugit RV. Breaking the chain of gout: pharmacist strategies to improve patient outcomes in gout and hyperuricemia. A case-based monograph focusing on gout and hyperuricemia for pharmacists. A continuing pharmacy education activity. *U.S. Pharmacist*. 2010 Feb;(2):1–12.
8. Edwards NL, Sunday JS, Forsythe A, et al. Work productivity loss due to flares in patient with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ* 2011;14(1):10–5. DOI: 10.3111/13696998.2010.540874.
9. Kim KY, Schumacher HR, Hunsche E, et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther*. 2003;(25):1593–617. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(03)80158-3.
10. Елисеев МС, Мукагова МВ, Барскова ВГ. Качество жизни больных подагрой. Современная ревматология. 2011;(4):35–8. [Eliseyev MS, Mukagova MV, Barskova VG. Quality of life of patients with gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2011;(4):35–8. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-695.
11. 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;(1):36–48. [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. Population indicators of quality of life on SF-36 questionnaire (results of multicenter research of quality of life «MIRAGE»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(1):36–48. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852.
12. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(9):1441–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep150.
13. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:117. DOI: 10.1186/1477-7525-10-117.
14. Khanna D, Sarkin AJ, Khanna PP, et al. Minimally important differences of the gout impact scale in a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(7):1331–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ker023. Epub 2011 Mar 3.
15. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1310–6. DOI: 10.1136/ard.2007.081604.
16. Chandratte P, Roddy E, Clarson L, et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(11):2031–40. DOI: 10.1093/rheumatology/ket265.
17. Schumacher HR, Taylor W, Edwards L, et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2342–5. DOI: 10.3899/jrheum.090370.
18. Singh J, Taylor WJ, Simon LS, et al. Patient-reported outcomes in chronic gout: a report from OMERACT 10. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1452–7. DOI: 10.3899/jrheum.110271.
19. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15–8. [Barskova VG, Eliseyev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):15–8. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1287.
20. Scire CA, Manara M, Cimmino MA, et al.; KING Study Collaborators. Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR). *Arthritis Res Ther*. 2013 Aug 23;15(5):101. DOI: 10.1186/ar4281.
21. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al.; Gout Natural History Study Group, Sundry JS. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):1041–8. DOI: 10.3899/jrheum.071229.
22. Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, et al. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(5):582–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kep047.

## HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения

Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Эрдес Ш.Ф.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Татьяна Васильевна Дубинина;  
[tatiana-dubinina@mail.ru](mailto:tatiana-dubinina@mail.ru)

**Contact:**  
Tatiana Dubinina;  
[tatiana-dubinina@mail.ru](mailto:tatiana-dubinina@mail.ru)

Поступила 21.04.14



**Т.В. Дубинина** – старший научный сотрудник лаборатории научно-организационных проблем ревматологии отдела медико-социальных исследований ФБГУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, канд. мед. наук



**А.Б. Дёмина** – научный сотрудник лаборатории научно-организационных проблем ревматологии отдела медико-социальных исследований ФБГУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, канд. мед. наук



**Ш.Ф. Эрдес** – заместитель директора по науке, заведующий отделом медико-социальных исследований ФБГУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, профессор, доктор мед. наук

### Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Общие вопросы терминологии и классификации увеитов.
2. HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения.

### Issues to be considered in the lecture:

1. General issues of the nomenclature and classification of uveitis
2. HLA-B27-associated uveitis: Epidemiology, clinical picture, and complications.

Передние увеиты являются наиболее распространенной формой внутриглазного воспаления. Среди них одно из лидирующих мест занимают увеиты, связанные с HLA-B27-антигеном, которые могут представлять собой самостоятельное заболевание или одно из проявлений спондилоартритов (SpA). В статье рассмотрены общие вопросы терминологии и классификации увеитов с использованием классификационных критериев Международной группы по изучению увеитов, а также Группы по стандартизации терминологии увеитов. Освещены эпидемиологические аспекты. Подчеркнуто различие в частоте выявления увеитов в разных странах, у мужчин и женщин, а также при различных SpA. Обсуждаются особенности клинической картины SpA-связанных увеитов и их осложнений.

**Ключевые слова:** увеиты; спондилоартриты.

**Для ссылки:** Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Эрдес ШФ. HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):304–310.

### HLA-B27-ASSOCIATED UVEITIS: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PICTURE, AND COMPLICATIONS Dubinina T.V., Demina A.B., Erdes Sh.F.

Anterior uveitis is the most common form of intraocular inflammation. Among them, HLA-B27-associated uveitis occupies one of the leading places, which may be an independent disease or one of the manifestations of spondyloarthritis (SA). The paper considers the general issues of the nomenclature and classification of uveitis, by using the classification criteria of the International Uveitis Study Group and the Standardization of Uveitis Nomenclature Workshop. The epidemiological aspects of uveitis are described. Emphasis is laid on a difference in the detection rate of uveitis in different countries, in men and women, as well as in different forms of SA. The clinical features of SA-associated uveitis and its complications are discussed.

**Key words:** uveitis; spondyloarthritis.

**Reference:** Dubinina TV, Demina AB, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: epidemiology, clinical picture, and complications. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):304–310.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-304-310>

Ревматические заболевания (РЗ) характеризуются разнообразной клинической картиной: от поражения суставов до тяжелой патологии со стороны внутренних органов, требующей от ревматолога знаний в различных областях медицины. В связи с этим глазные болезни не являются исключением. Воспалительные заболевания глаз встречаются при различных РЗ и проявляются по-разному. Так, для синдрома и болезни Шегрена характерен сухой кератоконъюнктивит, для реактивных артритов — острый конъюнктивит, для ревматоидного артрита — эписклерит и склерит, а для спондилоартритов (СпА), болезни Бехчета и ювенильных артритов — увеиты [1]. В одних случаях глазные симптомы могут быть индикаторами нарастания активности или ухудшения прогноза РЗ, в других — стать ключом к установлению диагноза. Помимо этого, ревматологам и офтальмологам приходится сталкиваться с неблагоприятными реакциями препаратов, применяемых для лечения РЗ. Хорошо известными из них являются: макулопатии при использовании аминохинолиновых препаратов, а также глаукома и катаракта, связанные с терапией глюкокортикоидами [1]. Тесное взаимодействие врачей двух специальностей может способствовать улучшению диагностики и выработке оптимальных схем лечения данной категории пациентов.

#### Общие вопросы терминологии и классификации увеитов

Особая роль среди офтальмологических проявлений РЗ принадлежит увеитам — воспалительным процессам, протекающим в сосудистой оболочке глаза, которые нередко принимают хроническое или рецидивирующее течение и могут приводить к слепоте. В общей структуре болезней глаз воспалительные заболевания сосудистого тракта составляют 5–12%, а среди слепых и слабовидящих — около 25% [2].

Термин «увеит» обобщает все формы воспаления сосудистой оболочки глаза без уточнения этиологии его происхождения. В настоящее время известно около 150 причин, вызывающих эту патологию. Увеиты развиваются при бактериальных (хламидиоз, сифилис, туберкулез, бруцеллез и т. д.), вирусных (цитомегаловирус, вирус герпеса и т. д.), грибковых (гистоплазмоз, кандидоз и т. д.) и паразитарных (токсоплазмоз, цистицеркоз и т. д.) инфекциях. Сахарный диабет, опухолевые процессы, травмы глаза также могут сопровождаться увеитами. Одно из лидирующих

мест среди причин увеитов занимают РЗ. В некоторых случаях причина воспаления увеального тракта остается неизвестной [3].

Увеиты встречаются в разных регионах мира и среди лиц всех возрастных категорий. Распространенность увеитов составляет от 17,5 до 50 на 100 тыс. населения. Дебют увеита наиболее часто приходится на возрастную категорию от 32 до 45 лет [4–7].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании региональных различий в распространенности увеитов. Это связано с рядом причин: географическим расположением, уровнем социально-экономического развития страны, в которой живет изучаемая популяция, ее расовым составом, частотой экспрессии HLA-B27 среди коренных жителей и эмигрантов и рядом других. Так, в экономически слаборазвитых странах чаще встречаются увеиты, вызванные инфекционными причинами. Хорошо известно, что заболеваемость болезнью Бехчета выше в государствах, расположенных по ходу Великого шелкового пути. В развитых странах, за счет снижения частоты инфекционных увеитов, наиболее распространенной причиной острого переднего увеита являются СпА [5–9]. Наличие этих региональных различий предлагается учитывать при проведении дифференциального и установлении окончательного диагноза, а также оценке прогностической значимости применяемых лабораторно-инструментальных методов обследования.

В соответствии с классификационными критериями Международной группы по изучению увеитов (International Uveitis Study Group — IUSG), которые основаны на определении локализации воспаления, увеиты делятся на передние (ирит, передний циклит, иридоциклит), интермедиарные (парспланит, периферический увеит, задний циклит, гиалит), задние (хориоидит, ретинит, хореоретинит) и генерализованные (панувеит) [10].

В 2004 г. Группой по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature — SUN) были даны определения начала, продолжительности и течения увеитов (табл. 1) [11].

По типу воспаления увеиты делятся на гранулематозные и негранулематозные, которые различаются по виду и характеру преципитатов, представляющих собой скопление воспалительных клеток на задней поверхности роговицы и в трабекулярной зоне (рис. 1). Гранулематозные преципитаты, как правило, присутствуют при

Таблица 1 Определение начала, продолжительности и течения увеитов

Категория	Описание	Комментарии
Начало	Внезапное	
	Постепенное	
Продолжительность	Ограниченный	<3 мес
	Персистирующий	>3 мес
Течение	Острое	Эпизод воспаления, характеризующийся внезапным началом и ограниченной продолжительностью
	Рецидивирующее	Повторяющиеся эпизоды воспаления, разделенные периодами его отсутствия, длящимися >3 мес без лечения
	Хроническое	Персистирующий увеит, характеризующийся рецидивом воспаления, возникшим меньше чем через 3 мес после завершения лечения

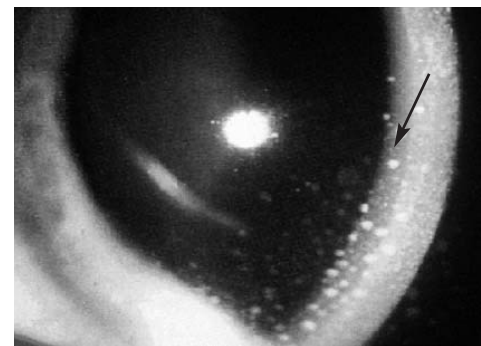


Рис. 1. Преципитаты на задней поверхности роговицы и в стекловидном теле (наблюдение И.Д. Разумовой, А.А. Годзенко)



хроническом воспалении и состоят из макрофагов, а негранулематозные возникают при остром процессе и представлены нейтрофилами и лимфоцитами. Преципитаты могут быть разной величины, с отчетливыми и нечеткими (размытыми) краями, круглые или разнообразной формы. Чаще всего преципитаты располагаются в нижней части роговицы в виде треугольника основанием книзу, однако могут покрывать и всю заднюю ее поверхность. На размер и форму преципитатов оказывает влияние проводимая терапия. При купировании воспалительного процесса преципитаты могут полностью рассасываться или уменьшаться в размере, окрашиваться пигментом или становиться прозрачными («тени преципитатов») [12].

С целью создания унифицированных подходов к диагностике передних увеитов Группой по стандартизации терминологии увеитов были предложены шкалы для оценки степени воспаления и активности переднего увеита, основанные на определении в щелевой лампе с параметрами луча 1×1 мм количества воспалительных клеток в передней камере глаза. Для этого используется порядковая шкала от 0 до 4+. Степень активности увеита по количеству клеток в передней камере глаза оценивается следующим образом: 0 (<1 клетки), 0,5+ (1–5 клеток), 1+ (6–15 клеток), 2+ (16–25 клеток), 3+ (26–50 клеток) и 4+ (>50 клеток). Оценка степени воспаления стандартизована таким образом: 0 (нет), 1+ (слабое) 2+ (умеренное, радужка и хрусталик прозрачные), 3+ (выраженное, помутнение радужки и хрусталика), 4+ (сильное, фибрин) [11].

Увеит считается неактивным, если во влаге передней камеры воспалительные клетки не видны. Об ухудшении свидетельствует увеличение степени воспаления (например, с 3+ до 4+), а об улучшении – ее уменьшение. Если после отмены всех видов лечения в течение 3 мес и более увеит находится в неактивном состоянии, то это считается ремиссией данного заболевания [11].

#### HLA-B27-ассоциированные увеиты

Передние увеиты являются наиболее распространенной формой внутриглазного воспаления, составляя от 50 до 92% всех случаев увеитов в большинстве западных государств и от 28 до 50% – в некоторых азиатских странах [13]. Среди причин, вызывающих передний увеит, одно из лидирующих мест занимают увеиты, связанные с HLA-B27-антигеном. Частота возникновения переднего увеита в общей популяции составляет 0,2%, в то время как среди HLA-B27-положительных лиц – 1% [14], а частота выявления HLA-B27 среди страдающих передним увеитом – 50% [15].

HLA-B27-ассоциированные увеиты могут представлять собой как самостоятельное, так и тесно связанное

с группой СпА заболевание (далее – СпА-связанные увеиты). Имеющиеся в настоящее время сведения о распространенности СпА-связанных увеитов как среди всех случаев увеитов, так и среди пациентов с передним увеитом сильно варьируют не только по данным исследований, проведенных в разных странах, но и в пределах одной страны за разные периоды времени. Среди всех неинфекционных увеитов частота СпА-связанных составляет от 4 до 17,6% [16–20], а среди пациентов с острым передним увеитом – от 22,7 до 41,6% [21–23].

В свою очередь распространенность увеита среди больных СпА составляет примерно 20–60% (в среднем  $32,7 \pm 0,5\%$ ) [24]. Было показано, что риск развития увеита нарастает с увеличением длительности СпА. Так, при средней продолжительности заболевания до 5 лет частота увеита составляет 12,3%, а при длительности свыше 30 лет – 43%. Чаще страдают HLA-B27-позитивные пациенты. Распространенность увеита среди HLA-B27-позитивных больных варьирует от 40 до 48%, тогда как среди HLA-B27-негативных – 15–25% [24]. Частота выявления увеита зависит и от нозологической формы СпА [23, 25] (табл. 2). Увеит встречается при всех СпА, но наиболее часто – у больных анкилозирующим спондилитом (АС) [24]. Однако необходимо указать, что, в отличие от АС, распространенность увеита среди больных, страдающих другими СпА, изучена пока недостаточно.

Частота выявления увеита зависит и от пола. Мужчины более склонны к развитию СпА-связанных увеитов, чем женщины; соотношение мужчины : женщины составляет 1,1–2,5 : 1 [27–29]. По-видимому, это можно объяснить тем, что среди женщин частота выявления недифференцированных, «стертых» форм СпА выше, поэтому диагностика их, особенно на ранних стадиях, в том числе когда первым симптомом является только увеит, достаточно сложна. Существует мнение, что разница в частоте выявления СпА между мужчинами и женщинами наблюдается только в дебюте увеита и по мере увеличения длительности болезни эти различия исчезают [27].

#### Клиническая картина СпА-связанных увеитов

Клиническая картина офтальмологических проявлений СпА достаточно хорошо изучена, тогда как характер взаимосвязи между поражением глаз и другими признаками СпА пока четко не определен. Следует указать, что большинство опубликованных исследований было проведено в специализированных офтальмологических клиниках, что не может не оказать влияние на полученные результаты, так как в этих учреждениях сосредоточиваются пациенты с тяжелой глазной патологией. Помимо этого, на результаты исследований влияет использование разных критериев, как для офтальмологических, так и для ревматических проявлений заболевания. Так, пациентам с передним увеитом в 55,7% случаев диагноз СпА устанавливался на основании мнения эксперта, в 27,0% – по критериям ESSG (The European Spondyloarthropathy Study Group – Европейская группа по изучению спондилоартритов) или Амора, в 13,0% – по модифицированным Нью-Йоркским критериям АС, в 1,3% – по Римским критериям АС, в 3,1% применявшиеся критерии не были указаны. Немаловажным является факт того, кем и как диагности-

**Таблица 2** Частота выявления увеита при разных формах СпА

Форма СпА	Частота выявления увеита, %
АС	29–30
РеА	12–37
ПсА	7–16
ВЗК	2–9

**Примечание.** РеА – реактивный артрит, ПсА – псориазический артрит, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

руется СпА и связанный с ним увеит: офтальмологом или ревматологом, по данным ретроспективного анализа клинических карт или на основании описания симптомов пациентом и т. д. [24].

Хорошо известно, что увеит может за много лет предшествовать первым проявлениям СпА, но частота дебюта СпА с увеита по данным офтальмологов и ревматологов различается. По результатам исследования, проведенного испанскими офтальмологами, увеит был первым клиническим симптомом СпА у 41,7% больных [29], тогда как по сведениям регистра СпА испанского ревматологического общества начало заболевания с увеита отмечалось в 9% случаев при АС, в 2% при ПсА и 7% при недифференцированном СпА [30]. В работе отечественных офтальмологов [31] СпА начинался с увеита у 23,9 % больных, по данным собственного исследования, основанного на ретроспективном анализе дебюта 140 больных АС увеит был первым проявлением только у 3,6% из них [32].

В настоящее время имеются лишь отдельные сведения о степени активности СпА на момент возникновения увеита, в большинстве случаев носящие описательный характер, т. е. без использования современных индексов активности заболевания. Имеются данные, что увеит в 42,7% случаев развивается на фоне развернутой клинической картины СпА (боли в спине, периферический артрит), при этом в стадии обострения СпА – у 11,8% больных, а при низкой активности – у 30,9% [31]. В то же время есть и противоположные результаты, свидетельствующие об отсутствии значимой связи между СОЭ, уровнем С-реактивного белка (СРБ), клиническими проявлениями СпА и увеита [22, 33].

Данные, отражающие взаимосвязь увеита с другими внеаксиальными и внескелетными проявлениями СпА, также малочисленны. В ряде работ отмечено частое сочетание увеита с периферическим артритом у больных АС [34], а также с нарушением сердечной проводимости и изменениями клапанов аорты и сердца [35]. В самом крупном проспективном исследовании, изучавшем системные проявления ВЗК, отмечена достоверная связь увеита с поражением суставов, кожи и слизистой оболочки полости рта. Более того, наличие одного из внекишечных проявлений значительно увеличивало риск развития любого другого [36]. При ПсА в большинстве случаев увеит возникает на фоне развернутой клинической картины. Однако имеются описания случаев, когда он предшествовал не только суставным прояв-

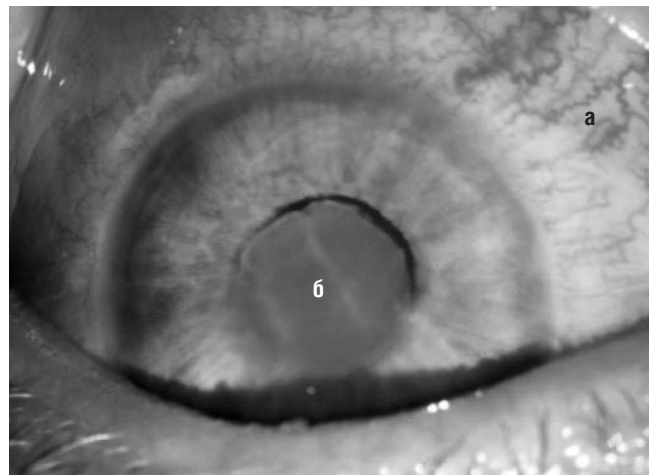


Рис. 2. Перикорнеальное инъецирование (а) и выпот фибрина в области зрачка (б) (наблюдение И.Ю. Разумовой, А.А. Годзенко)

ниям этого заболевания, но и псориазу. По некоторым данным, в 11,4% случаев увеит является первым клиническим симптомом ПсА. Тяжесть глазного воспаления не всегда коррелирует со степенью активности суставных проявлений, чаще прослеживается взаимосвязь с обострением псориаза [37].

Не отмечено существенных различий в характере поражения глаз между пациентами, страдающими HLA-B27-ассоциированным увеитом с проявлениями СпА и без них [38]. В то же время при ультразвуковом исследовании энтезисов у пациентов с рецидивирующим острым передним HLA-B27-ассоциированным увеитом был выявлен достоверно более высокий счет индекса MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index – Мадридский ультразвуковой индекс энтезита), по сравнению с больными HLA-B27-негативным передним увеитом без признаков СпА. Предполагают, что идиопатический HLA-B27-ассоциированный увеит представляет собой проявление стертой формы СпА [39].

Переднему увеиту при СпА свойственно острое начало с появлением светобоязни, покраснения и болей в глазу, снижения остроты зрения – симптомов, характеризующих синдром красного глаза (рис. 2), который может встречаться и при других заболеваниях глаз (табл. 3).

Прогностическая ценность клинических симптомов в диагностике увеита неизвестна, но светобоязнь

Таблица 3 Дифференциальная диагностика синдрома красного глаза

Заболевание	Боль	Острота зрения	Светобоязнь	Глаукоматозный ореол	Выделения
Острый передний увеит	Слабая или умеренная	Снижена или норма	Есть	Редко	Слезотечение или нет
Острая глаукома	Сильная	Выраженные нарушения	Есть или нет	Есть	То же
Склерит	«	Снижена или норма	Нет	Нет	Нет
Эписклерит	Слабая или нет	Норма	«	«	«
Бактериальная язва роговицы	Умеренная	Снижена или норма	Есть	«	Гнойные
Герпетический кератит	«	То же	«	«	Серозные
Эрозия роговицы	«	« «	«	«	Слезотечение
Бактериальный конъюнктивит	Нет	Норма	Нет	«	Гнойные
Вирусный конъюнктивит	«	«	«	«	Серозные
Аллергический конъюнктивит	«	«	«	«	Серозно-слизистые или нет

считается важным признаком, хотя она и не является специфичной для увеита. Покраснение глаза наиболее интенсивно выражено вокруг края роговицы (перикорнеальное инъецирование). Боль возникает внезапно, без особых продромальных признаков, сопровождается иррадиацией в соответствующую половину головы, заметно усиливается ночью, иногда становится нестерпимой. При прикосновении к главному яблоку в области проекции цилиарного тела выявляется болезненность. Сильная боль обусловлена наличием в радужке и цилиарном теле большого количества чувствительных нервных окончаний из системы тройничного нерва. Отмечается уменьшение размеров зрачка пораженного глаза по сравнению со здоровым за счет спазма сфинктера зрачка или образования задних синехий. Острота зрения при первой атаке может не страдать.

Типичная клиническая характеристика СпА-связанного увеита представлена в табл. 4 [11, 26, 40]. Чаще диагностируется острый (88,7%), передний (90,5%), односторонний (87,3%) увеит [24]. Двустороннее воспаление глаз встречается редко – 1–2% атак увеита [26, 35, 40, 41], так же как и переход в хроническое течение – в 13–19% от всех HLA-B27-положительных случаев увеита [40]. Хронический двусторонний увеит более характерен для больных с ВЗК [42].

Одной из характерных черт СпА-связанных увеитов является высокая частота рецидивов, от 47,5 до 90,9% по данным разных исследований. В течение года наблюдается в среднем от 0,6 до 3,3 обострения увеита при средней продолжительности атаки или его рецидива около 7 нед, максимально до 3 мес. Течение рецидива, как правило, не отличается от дебюта увеита, но у отдельных больных процесс может приобретать более тяжелое течение с распространением воспаления в задний отдел глаза и развитием осложнений [31]. С помощью метода ультрасонографии была выявлена высокая частота (16,7%) поражения заднего отдела глаза у больных СпА, что, по данным литературы, достаточно редко встречается у больных АС и более часто при ВЗК. Поражение заднего отдела глаза часто сопровождается экссудативной отслойкой сосудистой оболочки и сетчатки, что, как предполагают, связано с васкулитом сосудов хориоидеи. Выявлена слабая связь между тяжестью течения увеита и продолжительностью СпА ( $r=-0,316$ ;  $p=0,007$ ). Выраженная связь отмечалась между поражением зрительного нерва и частотой рецидивов ( $r=0,621$ ;  $p=0,001$ ) [31].

**Таблица 4** Типичные клинические черты СпА-связанных увеитов

Признак	Характерные черты СпА-ассоциированного увеита
Течение	Острый, рецидивирующий
Локализация	Односторонний, передний
Тип преципитатов	Негранулематозный
Выраженность воспаления передней камеры	Выраженное (3+) или сильное (4+)
Клеточная реакция влаги передней камеры	3+ или 4+
Осложнения	Задние синехии, катаракта, кистозный макулярный отек

При СпА и ВЗК передний увеит может сопровождаться эписклеритом, что значительно утяжеляет прогноз заболевания. У больных СпА сочетание наружного воспаления склеры с увеитом может приводить к развитию некротизирующего склерита (37%) и периферических язв роговицы (22%) [44].

Описаны случаи развития васкулита сетчатой и сосудистой оболочки при АС и ВЗК [45, 46]. Обычно он носит геморрагический характер и протекает с поражением артерий в виде эндо- и панартериита, возможно развитие тромбоза сосудов, осложняющегося кровоизлиянием в полость стекловидного тела (гемофтальм). Характерной клинической чертой васкулита является развитие его на фоне переднего увеита.

Таким образом, знание клинической картины увеита, его течения и локализации может стать ключом к диагнозу СпА. У пациентов с односторонним передним рецидивирующим увеитом оправданно дальнейшее обследование у ревматолога с целью выявления СпА: оценка клинических признаков, характерных для этой группы заболеваний, исследование на HLA-B27, рентгенография костей таза или магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов [47].

#### Осложнения переднего увеита у больных спондилоартритами

Считается, что болезни, которые поражают переднюю часть глаза, легче всего поддаются лечению, так как лекарственные препараты могут воздействовать непосредственно на пораженный участок. Правильное и своевременно начатое лечение иридоциклита в большинстве случаев приводит к полному или почти полному выздоровлению [43]. Снижение остроты зрения при СпА-связанных увеитах наблюдается в 8,3±3,8% случаев, что значительно меньше, чем при других РЗ, сопровождающихся развитием заднего увеита или панувеита [24]. Тем не менее передние увеиты в 44,1% случаев могут сопровождаться осложнениями, которые приводят к тяжелым последствиям вплоть до слепоты, при этом отмечены случаи развития нескольких осложнений на одном глазу и разных осложнений на обоих глазах [31].

По данным разных исследований, у пациентов с увеитом при СпА формирование задних синехий (спайки зрачкового края радужки с передней капсулой хрусталика) отмечалось в 39,5–54%, задней капсулярной катаракты – в 15–27,6%, вторичной глаукомы – в 8–23%, атрофии зрительного нерва – в 5–10%, кистозного макулярного отека – в 13,4–19,7% случаев [24, 26, 31, 40].

Риск развития осложнений, согласно данным A.R. Loh и N.R. Acharya [48], статистически значимо повышается при хроническом течении увеита, умеренной и тяжелой степени воспалительных изменений, применении системной и локальной глюкокортикоидной терапии, а также у мужчин.

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, можно заключить, что в настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в изучении увеитов при СпА, остается ряд нерешенных вопросов. Во-первых, отсутствуют отечественные эпидемиологические данные по частоте увеитов при СпА, их тяжести и степени влияния на функцию зрения и прогноз РЗ. Во-вторых, недостаточно изучена взаимосвязь между аксиальными



и внесклетными проявлениями СПА и глазной патологией по времени возникновения и степени выраженности и влиянию друг на друга. В-третьих, тактика лечения данной группы больных отработана пока недостаточно.

#### 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.

#### Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность А.А. Годзенко и И.Ю. Разумовой за предоставленные фотографии клинических наблюдений.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p.]
- Зайцева НС, Кашнельсон ЛА. Увеиты. Москва: Медицина; 1984. 320 с. [Zaitseva NS, Katsnel'son LA. *Uveity* [Uveitis]. Moscow: Meditsina; 1984. 320 p.]
- Zierhut M, Kötter I, Lorenz HM. Problems associated with treating ocular disease in underlying inflammatory rheumatic disease. *Z Rheumatol*. 2010;69(5):393–6. DOI: 0.1007/s00393-009-0580-x.
- Saari KM, Pälviö nsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in south-western Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73(4):345–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0420.1995.tb00040.x>.
- Mercanti A, Parolini B, Bonora A, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(1):64–8. DOI:10.1034/j.1600-0420.2001.0790010 64.x.
- Dandona L, Dandona R, John RK, et al. Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(7):706–9. DOI: 10.1136/bjo.84.7.706.
- Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. 2004;111(3):491–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.06.014>.
- Rathinam SR, Rathnam S, Selvaraj S, et al. Uveitis associated with an epidemic outbreak of leptospirosis. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(1):71–9.
- Hayashi T, Mizuki N. Ocular manifestation in Behcet's disease. *JMAJ*. 2006;49(7–8):260–8.
- Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:1–2. DOI: 10.1080/09273940801899822.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>.
- Егоров ЕА, Басинский СН. Клинические лекции по офтальмологии. Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 490 с. [Egorov EA, Basinskii SN. *Klinicheskie lektsii po oftalmologii. Uchebnoe posobie* [Clinical lectures on ophthalmology. Manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 490 p.]
- Chang JH, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002;10:263–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1076/ocii.10.4.263.15592>.
- Linszen A, Rothova A, Valkenburg HA, et al. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(9):2568–78.
- Feltkamp TE. Ophthalmological significance of HLA associated uveitis. *Eye (Lond)*. 1990;4(Pt 6):839–44. DOI: 10.1038/eye.1990.133.
- Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res*. 2005;30(11):943–8. DOI: 10.1080/02713680500263606.
- Singh R, Gupta V, Gupta A. Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52(5):121–5.
- Islam SM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: A retrospective review. *Ophthalm Epidemiol*. 2002;9(4):239–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1076/opep.9.4.239.1507>.
- Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, et al. Referral pattern of uveitis in tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(5):593–9. DOI: 10.1001/archoph.1996.01100130585016
- McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in the general practice of Ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(11):35–46.
- Saari R, Lahti R, Saari KM, et al. Frequency of rheumatic diseases in patients with acute anterior uveitis. *Scand J Rheumatol*. 1982;11(2):121–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009748209098175>.
- Pato E, Banares A, Jover JA. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol*. 2000;27(9):2198–202.
- Linder R, Hoffmann A, Brunner R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2226–9.
- Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):955–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.075754>.
- Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandes-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24(4):771–84.
- Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology*. 2004;111(4):802–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.07.011>.
- Braakenburg AM, de Valk HW, de Boer J, Rothova A. Human leukocyte antigen-B27-associated uveitis: long-term follow-up and gender differences. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):472–9. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.11.009.
- Agnani S, Choi D, Martin TM, et al. Gender and laterality affect recurrences of acute anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(12):1643–7. DOI: 10.1136/bjo.2009.172312.
- Fernandez-Melon J, Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2004;31(3):524–7.
- Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A. First signs and symptoms of spondyloarthritis – data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:404–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ken506. Epub 2009 Feb 10.
- Дроздова ЕА. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение [Диссертация]. Челябинск; 2006. [Drozдова ЕА. *Uveit pri revmaticeskikh zabolovaniyakh: osobennosti kliniki, diagnostika, immunopatogenez i lechenie* [Dissertatsiya].



- Chelyabinsk; 2006.]
32. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в общеклинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;49(2):43–8. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;49(2):43–8. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1415>.
  33. Niederer R, Danesh-Meyer H. Uveitis screening: HLAB27 antigen and ankylosing spondylitis in a New Zealand population. *N Z Med J*. 2006;119(1230):U1886.
  34. Maksymowych WP, Chou Ch, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(2):128–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.54.2.128>.
  35. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Взаимосвязь между поражением сердца и другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2010;(5):32–6. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Association between cardiac lesion and other clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(5):32–6. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-728>.
  36. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(1):29–34.
  37. Au Sh, Yaniv Sh, Gottlieb AB. Psoriatic eye manifestations. *Psoriasis forum*. 2011;17(3):169–79.
  38. Rivera-Civico F, Jimenez-Alonso J, Martin-Armada M, et al. HLA-B27+ anterior uveitis with or without associated spondyloarthritis: clinical and immunological features. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(11):721–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.58.11.721>.
  39. Munoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T, et al. Enthesis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1985–90. DOI: 10.1002/art.24636.
  40. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(4):364–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.04.003>.
  41. Fernandez-Melon J, Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2004;31(3):524–7.
  42. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthritis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(1):61–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1997.01100150063010>.
  43. Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:332–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.80.4.332>.
  44. Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS. Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*. 1994;101(2):389–96. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(94\)31325-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(94)31325-X).
  45. Garcia-Diaz M, Mira M, Nevado L, et al. Retinal vasculitis associated with Crohn's disease. *Postgrad Med J*. 1995;71(833):170–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.71.833.170>.
  46. Yalcindag FN, Kahraman S, Batioglu F, Ozdemir O. Occlusive retinal vasculitis in a patient with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond)*. 2006;20(6):733–5. DOI: 10.1038/sj.eye.6701976.
  47. Годзенко АА, Разумова ИЮ, Бочкова АГ. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2011;(6):38–42. [Godzenko AA, Razumova IYu, Bochkova AG. Clinical uveitis evaluation and its value in the diagnosis of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(6):38–42. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-519>.
  48. Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(4):534–42. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.04.031.

**Вопросы для самоконтроля (допускается только один вариант ответа)**

1. Какой из увеитов наиболее характерен для СпА?
  - А. Задний
  - Б. Интермедиарный
  - В. Генерализованный
  - Г. Передний
  - Д. Парспланит
2. Какое количество клеток определяется во влаге передней камеры глаза при неактивном увеите?
  - А. 1–5 клеток
  - Б. 6–15 клеток
  - В. <1 клетки
  - Г. 16–25 клеток
  - Д. Ни одно из вышеперечисленного
3. Какие клинические симптомы характерны для синдрома красного глаза?
  - А. Покраснение глаза
  - Б. Светобоязнь
  - В. Боль
  - Г. Снижение остроты зрения
  - Д. Все вышеперечисленное
4. Какой из перечисленных признаков наиболее характерен для увеита при СпА?
  - А. Двустороннее поражение глаз
  - Б. Хроническое течение
  - В. Тяжелое нарушение зрения
  - Г. Рецидивирующее течение
  - Д. Все вышеперечисленное
5. Какое из перечисленных осложнений наиболее характерно для увеита при СпА?
  - А. Задние синехии
  - Б. Вторичная глаукома
  - В. Макулярный отек
  - Г. Катаракта
  - Д. Все вышеперечисленное

Ответы – на с. 321.

## Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки

Насонов Е.Л., Соловьев С.К.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Евгений Львович Насонов;  
[nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

**Contact:**  
Evgeny Nasonov;  
[nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

Поступила 29.05.14



**Е.Л. Насонов** – директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, академик РАН, доктор мед. наук, профессор



**С.К. Соловьев** – руководитель лаборатории интенсивных методов терапии ФБГУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, доктор мед наук, профессор

Для лечения системной красной волчанки (СКВ) используется весь арсенал применяемых в ревматологии лекарственных средств, однако большинство из них не получили официального одобрения регулирующих органов и используются при СКВ по незарегистрированным (off-label) показаниям. Успешное применение генно-инженерного биологического препарата ритуксимаба (моноклональные антитела к CD20-антигену В-клеток) и регистрация белимумаба (моноклональные антитела к BLYS) для лечения СКВ стимулировали разработку новых подходов к лечению этого заболевания.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; моноклональные антитела; ритуксимаб; белимумаб.

**Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311–321.

### PROSPECTS FOR PHARMACOTHERAPY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Nasonov E.L., Solovyev S.K.

The whole armory of the drugs used in rheumatology is employed to treat systemic lupus erythematosus (SLE); however, most of them have not got regulatory authorities' approval and are used off-label for SLE. The successful use of a biological agent rituximab (anti-CD20 monoclonal antibodies) and the registration of belimumab (anti-BLYS monoclonal antibodies) for the treatment of SLE have spurred the development of novel approaches to treating this disease.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; monoclonal antibodies; rituximab; belimumab.

**For reference:** Nasonov EL, Solovyev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):311–321.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-311-321>

Системная красная волчанка (СКВ) – тяжелое, потенциально смертельное хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1, 2]. За последние 50 лет прогноз у пациентов с СКВ существенно улучшился. Если в 1950 г. 4-летняя выживаемость пациентов с СКВ составляла 50%, то в настоящее время свыше 85% пациентов

живут 15 лет и более. Для лечения СКВ используется весь арсенал применяемых в ревматологии лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), аминохинолиновые производные, цитотоксические препараты (циклофосфамид, азатиоприн), иммуномодулирующие агенты (микофенолата мофетил – ММФ), экстракорпоральные методы очищения крови и др. [1, 2]. Однако большинство из них не получили официального одобрения регулирую-

щих органов и используются при СКВ по незарегистрированным (off-label) показаниям. Понимание необходимости совершенствования фармакотерапии СКВ и расшифровка фундаментальных механизмов иммунопатогенеза этого заболевания стимулировали разработку и проведение широкомасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) различных лекарственных средств, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), подавляющих развитие иммуновоспалительного процесса [3–5]. Некоторые из этих препаратов уже широко используются в ревматологии для лечения ревматоидного артрита (РА), спондилоартритов, а также онкогематологических заболеваний [6].

#### Блокада и модуляция функции В-клеток

По современным представлениям, В-клетки играют центральную роль в иммунопатогенезе СКВ [3, 7, 8]. Нарушение функции В-клеток не только приводит к гиперпродукции аутоантител, являющихся важнейшим серологическим маркером заболевания, но и затрагивает важные механизмы активации Т-клеток, синтеза цитокинов, модуляции активности дендритных клеток и др. По функциональным характеристикам при СКВ В-клетки можно условно разделить на три категории [8]: патогенные (аутоиммунные) В-клетки, протективные В-клетки, участвующие в защите организма от патогенных микроорганизмов, и регуляторные В-клетки, которые могут принимать участие как в защите организма, так и в развитии аутоиммунных реакций. В идеале анти-В-клеточная терапия должна быть направлена на элиминацию «патогенных» В-клеток и не влиять на функциональную активность «протективных» и регуляторных В-клеток. Однако разработанные в настоящее время препараты с анти-В-клеточной активностью не обладают достаточной селективностью и могут потенциально влиять на функциональную активность (и количество) всех популяций В-клеток. Они условно подразделяются на препараты, оказывающие непосредственное влияние на В-клетки, и препараты, модулирующие синтез факторов, которые регулируют активность В-клеток.

#### Деплеция CD20 В-клеток

Наиболее практически значимый положительный клинический опыт (в том числе в России) [7–10] накоплен в отношении анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ), представляющего собой химерные моноклональные антитела (мАТ) IgG1 к CD20-антигену В-клеток [7]. Напомним, что CD20 – специфический В-клеточный антиген, экспрессирующийся на пре-В-клетках и зрелых В-клетках. РТМ вызывает деплецию В-клеток, которая продолжается 6–12 мес. Отсутствие экспрессии CD20 на ранних про-В-клетках создает условия для регенерации В-клеток в костном мозге, а отсутствие его на зрелых плазматических клетках уменьшает риск снижения концентрации нормальных иммуноглобулинов, которые синтезируются длительноживущими плазматическими клетками. При этом многие патогенные аутоантитела, концентрация которых коррелирует с активностью СКВ, синтезируются короткоживущими плазматическими клетками, «чувствительными» к действию РТМ. Применение РТМ в ревматологии, в том числе при СКВ, детально рассмотрено в нашей предыдущей публи-

кации [7]. В двух РПКИ (II/III фазы) – EXPLORER (Exploratory Phase II/III SLE evaluation of Rituximab) и LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab), касающихся применения РТМ при СКВ, были получены отрицательные результаты [11, 12]. Полагают, что это, вероятнее всего, связано с недостатками протоколов указанных РПКИ, такими как включение центров, не имеющих опыта лечения СКВ, плохо подобранные группы пациентов, использование массивной терапии ГК и цитостатиками [3, 13]. Кроме того, при более детальном анализе полученных данных оказалось, что эффективность РТМ существенно выше, чем плацебо (ПЛ), в некоторых этнических подгруппах пациентов (афроамериканцы, испанцы) и ассоциируется с достоверным снижением концентрации антител к нативной (н) ДНК (анти-нДНК) и антител к кардиолипину (АКЛ) [14]. По данным систематического обзора 27 открытых исследований (n=456), на фоне лечения РТМ отмечено 69% снижение общего счета BILAG и 59% снижение индекса SLEDAI. Среди пациентов с волчаночным нефритом у 27% отмечено развитие полного ответа на терапию и у 39% – частичного [15]. Хотя РТМ применяется главным образом у наиболее тяжелых пациентов, резистентных к интенсивной терапии ГК и циклофосфамидом (ЦФ), есть данные об успешной терапии без использования ГК [16–19]. Эти исследования имеют особое значение, поскольку длительная терапия ГК ассоциируется с накоплением повреждений внутренних органов и увеличением летальности. Более того, существуют данные о том, что монотерапия РТМ не уступает по эффективности комбинированной терапии РТМ и ЦФ [20], а также о возможности успешного применения РТМ в относительно низких дозах [21]. Отсутствие официальной регистрации РТМ существенно не повлияло на отношение к РТМ как к эффективному препарату для лечения СКВ [3, 7, 9, 22] и послужило основанием для его включения в рекомендации EULAR [23], ACR [24] и Ассоциации ревматологов России [1] по ведению пациентов с этим заболеванием. Кроме того, РТМ официально зарегистрирован для лечения системных некротизирующих васкулитов, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и входит в стандарты лечения этой группы заболеваний [25]. В настоящее время запланировано несколько открытых исследований, касающихся оценки эффективности РТМ для лечения волчаночного нефрита, в том числе в качестве компонента индукционной и поддерживающей терапии без применения ГК.

В РПКИ (фаза III) гуманизированных мАТ к CD20 оcreлизумаба (Ocrelizumab) – BEGIN (A study to Evaluate two doses of Ocrelizumab in Patients with Nephritis due to Systemic Lupus Erythematosus) и BELONG (A Study to Evaluate Ocrelizumab in Patients with Nephritis Due to Systemic Lupus Erythematosus) – получены отрицательные результаты и отмечено нарастание частоты инфекционных осложнений [26].

#### Деплеция CD19 В-клеток

Другой подход к анти-В-клеточной терапии связан с применением мАТ к CD19 В-клеток. Напомним, что распределение CD19 на В-клетках сходно с CD20 [27], а мАТ к CD19 элиминирует зрелые В-клетки [27]. Разработано два типа мАТ к CD19 – MEDI-551 и MDX-1342 [28, 29], однако их исследование при СКВ до сих пор не про-

водилось. В рамках фазы I–II проводятся исследования эффективности и безопасности этих антител при системной склеродермии и РА.

#### Модуляция активности CD22 В-клеток

Эпратузумаб (ЭПР) – гуманизированные МАТ, которые влияют на регуляторный механизм активации В-клеток, зависящий от экспрессии CD22 [30]. Напомним, что CD22 – В-клеточный специфический трансмембранный сиалогликопротеин, экспрессирующийся на мембране зрелых наивных и «переходных» В-клеток, но отсутствующий на мембране В-клеток памяти и плазматических клеток. CD22 представляет собой лектиноподобный рецептор адгезии, играющий важную роль в регуляции функции В-клеток (подавление кальций-зависимой сигнализации рецепторов). Он является компонентом В-клеточного активаторного комплекса CD19–CD21–CD22, функция которого заключается в модуляции силы связывания В-клеточного рецептора и антигена и передаче CD19-опосредованной сигнализации, необходимой для «выживания» и адгезии В-клеток. Установлено, что ЭПР может вызывать умеренную деплецию В-клеток (особенно наивных и «переходных») посредством индукции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), однако, в отличие от РТМ, не индуцирует комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность (КЗКЦ) и апоптоз В-клеток. На фоне лечения ЭПР уровень В-клеток в периферической крови снижается на 30% (преимущественно за счет CD27<sup>+</sup> клеток), при этом концентрация иммуноглобулинов не меняется [31]. Недавно было показано, что у пациентов СКВ на фоне лечения ЭПР развивается снижение пролиферации В-клеток и уровня киназ, ассоциированное с В-клеточным рецептором – SYK (фосфолипаза С-2) и внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> [32]. По данным исследования EMBLEM (12-недельное многоцентровое РПКИ фазы IIb), лечение ЭПР в дозе 600 мг было более эффективным, чем ПЛ, по всем исследованным параметрам (включая индекс BILAG-2004), но статистически не достоверно. При этом отмечена хорошая переносимость лечения [33]. Из-за проблем с производством препарата были прекращены два международных РПКИ – ALLEVIATE 1 и ALLEVIATE 2 (Alleviate Lupus Affliction with Epratuzumab and Validate its Autoimmune Safety and Efficacy), в которые были включены пациенты с умеренно тяжелой/тяжелой СКВ [34]. Однако предварительный анализ 90 пациентов продемонстрировал достоверную положительную динамику индекса BILAG, стероид-сберегающий эффект и улучшение параметров качества жизни пациентов. В настоящее время проводятся два РПКИ фазы III – EMBODY 1 и EMBODY 2, в которые планируется включить 780 пациентов с умеренно тяжелой/тяжелой СКВ. Цель этих исследований – оценить эффективность, переносимость и иммуногенность препарата. Планируется также открытая фаза этих исследований (EMBODY 4), в которую будет включено 1400 пациентов.

#### Блокирование BAFF/BLyS и APRIL

Успешные результаты РПКИ нового ГИБП белимумаба и последовавшая вскоре официальная регистрация этого препарата Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA) США [35], ЕМА (European Medicines Agency) [36] и в России для лечения

СКВ были с энтузиазмом встречены медицинской общественностью. Создание белимумаба, который в течение более чем 10 лет специально разрабатывался для лечения СКВ, рассматривается как одно из наиболее крупных достижений ревматологии за последние полвека [37–39]. Напомним, что В-лимфоцитарный стимулятор (В-lymphocyte stimulator – BLyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (В-cell-activating factor – BAFF) и лиганд суперсемейства фактора некроза опухоли (ФНО) 13b, является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. BLyS и APRIL (a proliferation-inducing ligand) принадлежат к суперсемейству ФНО, в процессе иммунного ответа синтезируются различными клетками (моноциты, макрофаги, дендритные клетки и др.). На мембране В-клеток экспрессируются три типа рецепторов для BLyS и APRIL: BLyS рецептор 3 (BR3); трансмембранный активатор, кальциевый модулятор и цитофилиновый лиганд интерактор (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor – TACI); В-клеточный антиген созревания (В-cell maturation antigen – BCMA). При этом BLyS сильнее взаимодействует с BR3, чем с другими рецепторами, а APRIL – только с TACI и BCMA. Существует две формы BLyS – связанная с клеточной мембраной и растворимая (р), причем только рBLyS проявляет биологическую активность. Сигнализация, индуцированная взаимодействием BLyS–BR3, регулирует гомеостаз преиммунных В-клеток, приводит к увеличению «выживаемости» аутоантитело-продуцирующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза. Белимумаб (Belimumab, BENLISTA, Human Genome Sciences Inc. и GlaxoSmithKline) – полностью человеческие рекомбинантные МАТ (IgG1 $\beta$ ), предотвращают взаимодействие рBLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Кроме того, блокада BLyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза «провоспалительных» цитокинов – интерлейкина 21 (ИЛ21), ИЛ17 и др., которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. Официальными показаниями для назначения белимумаба при СКВ являются умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (положительные результаты определения антинуклеарного фактора – АНФ – и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии. Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 7 лет и включает 4 РПКИ. В основные РПКИ (BLISS-52 и BLISS-76) вошли 1693 пациента из 31 страны (223 клинических центров), открытая фаза этих исследований продолжается в настоящее время (более 7 лет) [40–44]. Полученные результаты послужили основой для разработки нового индекса эффективности терапии СКВ (SLE responder index – SRI) [45]. В исследование BLISS-52, в котором принимали участие российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербурга, Ярославля), было включено 865 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК. Улучшение индекса SRI через 52 нед достоверно чаще имело место



у пациентов, получавших белимумаб (1 и 10 мг/кг), чем ПЛ (51 и 58% против 44%). Различий в частоте нежелательных реакций (НР) на фоне лечения белимумабом и ПЛ не отмечено. В исследование BLISS-76 вошли 819 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК, длительность исследования составила 76 нед. Не отмечено достоверных различий в эффективности белимумаба в дозе 1 мг/кг по сравнению с ПЛ (40,6% против 33,8%). Однако на фоне лечения белимумабом в дозе 10 мг/кг через 52 нед улучшение индекса SRI имело место достоверно чаще, чем в группе ПЛ (43,2% против 33,8%), хотя не достигали статистической достоверности через 76 нед. В обоих исследованиях уменьшение значений индексов SLEDAI и BILAG было в первую очередь связано с положительной динамикой мышечно-скелетных, кожно-слизистых и серологических нарушений, наблюдалось снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений. Этот важный эффект был особенно заметен в открытой фазе этих исследований (более 6 лет) и соответствует механизму действия белимумаба (нормализация роста и выживаемости В-клеток), для реализации которого требуется длительное время, а не с цитотоксическим действием препарата. Другой важной «вторичной» конечной точкой было снижение дозы ГК. Тенденция (хотя статистически не достоверная) к «стероид-сберегающему» эффекту белимумаба была отмечена еще в исследовании фазы II. При суммарном анализе исследований BLISS-52 и BLYSS-76 у значительно большего числа пациентов, получавших белимумаб (10 мг/кг), по сравнению с получавшими ПЛ, было возможным снижение дозы ГК (25% снижение дневной дозы <7,5 мг/сут через 52 нед). Отмечена четкая тенденция к положительной динамике показателей качества жизни (шкала FACIT-fatigue и SF-36), особенно в исследовании BLISS-52 и при использовании белимумаба в дозе 10 мг/кг.

Наряду с белимумабом разработано еще несколько препаратов, блокирующих активность BAFF или VAFF и APRIL. Блисибимод (Blisibimod) – рекомбинантный белок, состоящий из Fc-фрагмента IgG и синтетического пептида, который с высокой аффинностью связывается с мембранной и растворимой формами BAFF. Он исследуется в рамках РПКИ фазы II (PEARL-SC) у пациентов с активной СКВ, а также фазы III – CHABLIS-SC1 и CHABLIS-SC2). Предварительные результаты исследования фазы II, в которое вошли 547 пациентов с СКВ, свидетельствуют об определенной его эффективности в отношении снижения активности СКВ [46]. Табалумаб (Tabalumab, LY21277399) – человеческие мАТ (IgG4) к мембранной и растворимой формам BAFF, отличительной особенностью которых является возможность подкожного введения. В настоящее время проводится многоцентровое международное РПКИ (фаза III) этого препарата при СКВ. Данные, касающиеся его эффективности при РА, противоречивы [47, 48]. Атацицепт (Atacicept) – рекомбинантный белок, представляющий собой молекулы TACI-IgG, который связывается с BAFF и APRIL и нейтрализует их, обладает выраженной иммуносупрессивной активностью. По данным исследований фазы I (n=49), на фоне лечения атацицептом наблюдается существенное снижение концентрации IgG (на 30%) [49]. Исследования фазы II/III, в которых изучалась эффективность комбинированной терапии атацицептом и ММФ у пациентов с волчаночным нефритом, были прекращены

досрочно из-за быстрого развития гипогаммаглобулинемии (снижения концентрации IgG <300 мг%), приведшего к развитию инфекционных осложнений [50]. Проводится исследование фазы II/III, касающееся оценки монотерапии атацицептом у пациентов с СКВ без поражения почек.

### Блокирование интерферона типа I

Интерферон (ИФН) типа I – семейство цитокинов, включающее 13 изоформ ИФН $\alpha$ , а также ИФН $\beta$ , ИФН $\epsilon$ , ИФН $\kappa$  и ИФН $\omega$ . Все типы ИФН опосредуют биологические эффекты посредством связывания с общим гетеродимерным рецептором – INFAR. Имеются многочисленные данные о важной патогенетической роли ИФН типа I при волчаночноподобном синдроме у мышей. При СКВ гиперэкспрессия генов, индуцируемых ИФН типа I (так называемая IFN signature), коррелирует с активностью СКВ, поражением почек и индексом повреждения [51–54]. Примечательно, что гиперэкспрессия ИФН-зависимых генов наблюдается не только В-клетках периферической крови, но и в почках и синовиальной оболочке суставов [55, 56]. Введение препаратов ИФН может приводить к развитию СКВ и волчаночноподобного синдрома [57, 58] и, вероятно, играть роль в развитии атеросклероза при СКВ [59–61]. Установлена связь между спонтанным синтезом эндогенных антител к ИФН, снижением уровня циркулирующего ИФН (и его биоактивности) и гиперэкспрессии ИФН-индуцируемых генов. При этом клиническая активность СКВ у пациентов в сыворотках которых были обнаружены эндогенные антитела к ИФН, была ниже, чем у пациентов без этих антител [62]. Получены первые результаты, касающиеся эффективности и безопасности мАТ к ИФН при СКВ. По данным фазы I, сифалимумаб (Sifalimumab) дозозависимым образом подавлял гиперэкспрессию генов, индуцируемых ИФН, в В-клетках кровяного русла, и концентрацию нескольких «провоспалительных» цитокинов. Это ассоциировалась со снижением активности СКВ и частоты обострения заболевания. Нарастания риска инфекционных осложнений не отмечалось [63, 64]. Сходные данные получены при использовании других мАТ против ИФН – AGS-009 и ронтализумаба (Rontalizumab) [65–67]. Однако, по данным исследования фазы II, включавшего 238 пациентов с СКВ, достоверных различий в эффективности между ронтализумабом и ПЛ выявлено не было [67]. В то же время в группе пациентов, имевших низкий базальный уровень экспрессии ИФН-зависимых генов, лечение ронтализумабом снижало частоту обострений и зависимость от ГК в большей степени, чем ПЛ. Интересный подход к блокированию ИФН-зависимых механизмов иммунопатогенеза СКВ связан с использованием так называемого ИФН-киноида (конъюгат ИФН $\alpha$ 2b и иммуногенного белка – гемоцианина). Установлено, что у ИФН $\alpha$ 2b-трансгенных мышей введение этого препарата блокирует более широкий спектр молекул ИФН, чем мАТ, которые нейтрализуют только один тип ИФН. Это послужило основанием для планирования соответствующих исследований при СКВ у человека. Другой подход связан с блокированием рецепторов ИФН – IFNAR. Имеются данные о том, что делеция IFNAR1 предотвращает развитие волчаночноподобного заболевания у мышей [68, 69]. Разработано полностью человеческое мАТ к IFNAR человека, эффективность которого планируется испытать в РПКИ при СКВ у людей.

**Блокада активации и дифференцировки Т-клеток**

Хотя «патогенные» аутоантитела при СКВ синтезируются В-клетками, нарушение функции Т-лимфоцитов также имеет важное значение в иммунопатогенезе СКВ. При биопсии почек у пациентов с волчаночным нефритом выявляется выраженная инфильтрация Т-клетками, а при изучении функции Т-лимфоцитов в периферической крови обнаруживаются многообразные нарушения их функциональной активности и пролиферации. Это послужило основанием для изучения эффективности препаратов, блокирующих активацию Т-клеток при СКВ. Напомним, что CD4<sup>+</sup> Т-клетки имеют фундаментальное значение в регуляции антиген-специфического иммунного ответа. Для оптимальной активации CD4<sup>+</sup> наивных Т-клеток необходимо два сигнала, один из которых опосредуется Т-клеточным рецептором (TCR), другой – ко-стимуляторными сигналами [70, 71]. Первый сигнал активации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов обеспечивается TCR, распознающим пептидный антиген, представленный на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК) в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса, которые у человека обозначаются как белки HLA (Human Leukocyte Antigens) II класса (-D, -DR, -DP, -DQ). Вместе с тем стимуляция только TCR не индуцирует продуктивный Т-клеточный ответ и может приводить к анергии и апоптозу Т-лимфоцитов. Для достижения полной активации наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток требуется второй сигнал, который реализуется за счет взаимодействия между ко-стимуляторными лигандами, экспрессируемыми на АПК, и соответствующими рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов. Ко-стимулирующий сигнал повышает активацию, пролиферацию и выживаемость Т-клеток, увеличивает продукцию ими цитокинов. Существует несколько путей ко-стимуляции и коингибирования, обеспечивающих передачу регуляторных сигналов, усиливающих или подавляющих активацию Т-клеток. Ключевой путь ко-стимуляции CD28–CD80/86 заключается в связывании рецептора CD28, конститутивно экспрессирующегося на мембране наивных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, с ко-стимуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных АПК. Наиболее эффективным ингибитором CD28-опосредованной ко-стимуляции Т-клеток служит цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген (CTLA) 4 (CD152), который представляет собой негативный регуляторный рецептор, экспрессирующийся на поверхности Т-клеток через 24–48 ч после их активации. CTLA4 связывает CD80/86 с более высокой avidностью, чем CD28, препятствуя взаимодействию CD28 с CD80/86.

Абатацепт (АБЦ; CTLA4Ig) – димерный рекомбинантный белок человека, избирательно угнетающий активацию Т-клеток подобно эндогенному CTLA4. Молекула АБЦ содержит экстрацеллюлярный домен CTLA4 и модифицированный Fc-фрагмент IgG1 человека, не вызывающий реакции АЗКЦ и КЗКЦ. При связывании с CD80/86 на АПК АБЦ блокирует взаимодействие CD80/86 с CD28 на Т-клетках и, таким образом, селективно модулирует сигнал CD28–CD80/86, не затрагивая другие пути ко-стимуляции Т-лимфоцитов, играющие важную роль в обеспечении протективного иммунного ответа. АБЦ широко используется в ревматологии для лечения РА [6]. Продемонстрирована эффективность АБЦ у мышей со спонтанно развивающимся волчаноч-

ноподобным синдромом [72]. Проведено два РПКИ, в которых изучалась эффективность АБЦ при СКВ [73, 74]. По данным РПКИ фазы IIb (n=175), в целом по группам лечение АБЦ не сопровождалось более выраженной динамикой показателей активности СКВ по сравнению с ПЛ [74]. Однако при более детальном анализе полученных данных оказалось, что в группе пациентов, получавших АБЦ, отмечено достоверное улучшение некоторых симптомов СКВ, в первую очередь полиартрита, хотя оно ассоциировалось с нарастанием частоты инфекционных осложнений. Сходные данные об отсутствии достоверных различий в отношении эффективности между АБЦ и ПЛ были получены в другом РПКИ (фаза II/III) у пациентов с волчаночным нефритом (n=298), которые получали базовую терапию ММФ и ГК. Тем не менее снижение выраженности протеинурии в группе АБЦ было более выражено, чем в группе ПЛ. Кроме того, при ретроспективном анализе полученных результатов оказалось, что частота «полного эффекта» в группе пациентов, леченных АБЦ, была выше, чем в группе ПЛ [75]. Это послужило основанием для проведения РПКИ фазы III (ACCESS), в которой планируется включить пациентов с волчаночным нефритом, получающих базовую терапию АБЦ и низкими дозами ЦФ (режим Euro-lupus), а затем поддерживающую терапию азатиоприном. Ранее было показано, что комбинированная терапия АБЦ и ЦФ чрезвычайно эффективна при волчаночноподобном заболевании у мышей [76].

Как уже отмечалось, важную роль в активации Т-клеток играет взаимодействие CD40-лиганда (CD152) и CD40, которое может иметь особое значение при СКВ. Установлено, что на мембране CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, полученных от пациентов с СКВ, наблюдается гиперэкспрессия CD40-лиганда [77, 78]. Однако данные, касающиеся эффективности МАТ к CD40 при СКВ, противоречивы. Установлено, что у мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием на фоне введения этих антител наблюдается как подавление активности иммунопатологического процесса [79, 80], так и обострение заболевания [81]. Применение МАТ к CD40-лиганду (Ruplizumab и Totalizumab) при СКВ хотя и приводило к уменьшению протеинурии и титров анти-нДНК [82, 83], но ассоциировалось с развитием тромбозомболических осложнений. Дальнейших исследований в этом направлении не планируется.

Еще один важный механизм ко-стимуляции Т-клеток опосредуется взаимодействием ICOS (Inducible T-cell co-stimulator – CD278) и ICOS лиганда (CD275 или B7RP1). Имеются данные о том, что у мышей мутация гена *Rc3h1*, кодирующего репрессор ICOS, ассоциируется с развитием волчаночноподобного заболевания. Это послужило основанием для планирования исследований фазы I, касающихся эффективности МАТ к ICOS-лиганду при СКВ.

**Блокада интерлейкина 6**

ИЛ6 – гликопептид с молекулярной массой 26 кДа, биологическая активность которого связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток иммунной системы [84, 85]. Имеются данные об участии ИЛ6 в развитии СКВ [86]. В сыроворотках пациентов с СКВ отмечено увеличение концен-

трации ИЛ6 [87–91], мочевого экскреции ИЛ6 (при волчаночном нефрите) [92–95], концентрации ИЛ6 в спинномозговой жидкости при поражении ЦНС [96], а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ6 [97, 98]. Лимфобластоидные клетки, выделенные из крови пациентов с СКВ, синтезируют избыточное количество ИЛ6, а блокада синтеза ИЛ6 ассоциируется со снижением концентрации антител к дсДНК [99, 100]. Увеличение концентрации ИЛ6 и растворимых (р) ИЛ6 рецепторов (Р) обнаружено в сыворотке мышей с волчаночноподобным синдромом (MRL/lpr) [101–105]. У NZB/NZW мышей введение антител к ИЛ6 подавляет синтез IgG анти-дсДНК, в то время как ИЛ6 индуцирует продукцию этих аутоантител и ассоциируется с обострением гломеруло-нефрита [106, 107]. Блокада ИЛ6 или ИЛ6Р с помощью МАТ предотвращает прогрессирование патологии почек [108, 109]. В недавних исследованиях было показано, что у мышей снижение экспрессии фактора транскрипции JunB в эпидермисе ассоциируется с развитием волчаночноподобного заболевания и гиперпродукций ИЛ6. У пациентов с СКВ в биоптатах кожи наблюдается снижение экспрессии JunB, коррелирующее с избыточным образованием ИЛ6 и активацией STAT3 [110]. Данные открытого исследования гуманизированных МАТ к рецептору

ИЛ6 – тоцилизумаба (ТЦЗ; 2, 4 и 8 мг/кг каждые 2 нед в течение 12 нед) при СКВ (n=16) свидетельствуют о положительной динамике индекса активности СКВ (SELENA-SLEDAI) у 8 пациентов, коррелирующей со снижением концентрации анти-дсДНК [111]. Кроме того, через 6 нед отмечено снижение уровня патогенных плазматических клеток (Cd38highCD19lowIgDneg). Описаны пациенты с рефрактерной гемолитической анемией и перикардитом, развитие которых контролировалось терапией ТЦЗ [112, 113].

#### Блокада фактора некроза опухоли

Данные, касающиеся роли ФНО при СКВ, противоречивы. По результатам экспериментальных исследований у новозеландских мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием (BWF1), введение рекомбинантного ФНО замедляет прогрессирование болезни и увеличивает продолжительность жизни [114, 115]. В других исследованиях было показано, что у NZB мышей с гетерозиготным дефицитом ФНО развиваются аутоиммунные нарушения и тяжелый волчаночноподобный нефрит [116]. Отмена ФНО-сигнализации у NZM2328 мышей ассоциируется с быстрым прогрессированием заболевания [117]. В то же время при СКВ у че-

#### Применение ГИБП для лечения СКВ

Препарат	Мишень	Механизм действия	Статус
<i>В-клетки</i>			
Ритуксимаб (МАТ)	CD20	Деплеция В-клеток	Не эффективен по данным РПКИ; эффективен по данным открытых исследований; применяется для лечения СКВ по незарегистрированным показаниям
Окрелизумаб (МАТ)	«	« «	Не эффективен по данным РПКИ; риск инфекционных осложнений
Офатумамаб (МАТ)	«	« «	Зарегистрирован для лечения лимфом
Эпратузумаб (МАТ)	CD22	Подавление активации и частичная деплеция В-клеток	Фаза III
MEDI-551 (МАТ)	CD19	Деплеция В-клеток	Фаза I
MDX-1342 (МАТ)	«	« «	« «
<i>В-клеточные цитокины и рецепторы</i>			
Белимумаб (МАТ)	BAFF	Модуляция активации В-клеток, умеренная деплеция	Зарегистрирован для лечения СКВ
Табалумаб (МАТ)	«	То же	Исследования фазы II
Блисибимод (рекомбинантный белок)	«	« «	Исследования приостановлены из-за неэффективности
Атацицепт (рекомбинантный белок)	BAFF и APRIL	« «	Исследования приостановлены из-за токсичности
<i>Т-клетки</i>			
Абатацепт (рекомбинантный белок – CTLA4 -FcIg)	CD28	Блокада Т-клеточной активации и дифференцировки	Исследования фазы III продолжаются
IDEC-131 (МАТ) BG9588	CD40 лиганд	То же	Исследования прекращены из-за неэффективности и развития тромбозов
AMG557	ICOS лиганд	« «	Исследования фазы I
<i>Цитокины</i>			
Сифалимумаб (МАТ)	ИФН	Блокада активации иммунитета	Исследования фазы II/III
Ронтализумаб	«	То же	То же
Тоцилизумаб (МАТ)	ИЛ6Р	Блокада воспаления	Исследования фазы II
Сирукумаб (МАТ)	ИЛ6	« «	То же
PF04236921 (МАТ)	«	« «	Исследования фазы I
Инфликсимаб (МАТ)	ФНО	« «	Исследования приостановлены из-за НР
Этанерцепт (рекомбинантный белок)	«	« «	То же

ловека увеличение концентрации ФНО ассоциируется с активностью болезни [118], хотя по данным других авторов связи между течением СКВ и уровнем ФНО не отмечено [119]. Следует также обратить внимание на то, что при РА, несмотря на высокую эффективность ингибиторов ФНО, в некоторых случаях их применение ассоциируется с развитием СКВ или волчаночноподобного синдрома [120]. В то же время, по данным клинических исследований, ингибиторы ФНО могут оказывать положительный эффект на течение СКВ, в первую очередь в отношении поражения суставов и почек [121–123]. Однако, несмотря на определенную эффективность ингибиторов ФНО, их применение при СКВ имеет серьезные ограничения, связанные в первую очередь с развитием тяжелых НР [124]. Проведение РПКИ ингибиторов ФНО при СКВ приостановлено, хотя имеются отдельные клинические наблюдения о его применении при СКВ по особым показаниям.

Таким образом, успешное применение РТМ и регистрация белимумаба для лечения СКВ стимулировали разработку новых подходов к лечению этого заболевания и проведение многочисленных РПКИ различных ГИБП (см. таблицу) [125]. Место белимумаба в реальной клинической практике требует дальнейшего изучения, поскольку его эффективность у наиболее тяжелой и прогностически неблагоприятной группы пациентов с СКВ с волчаночным нефритом и поражением ЦНС, имеющих резистентность к агрессивной терапии высокими дозами ГК и ЦФ, не изучалась. Учитывая данные клинических исследований и механизм действия (подавления накопления патологических аутореактивных В-клеток и синтеза аутоантител), создается впечатление, что белимумаб – перспективный препарат для замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, индуцированной вы-

сокими дозами ГК, ЦФ или РТМ, оптимизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. Четкая связь между эффективностью белимумаба и иммунными биомаркерами активности СКВ, а также этническими характеристиками пациентов (белимумаб менее эффективен у афроамериканцев) открывает новые перспективы в персонализации терапии этого заболевания, повышает значимость стандартизованного иммунологического обследования больных, должно стимулировать поиск новых биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии. Поскольку развитие СКВ характеризуется широким спектром иммунологических нарушений, лежащих в основе чрезвычайной клинической гетерогенности этой патологии, потенциальные подходы к лечению также весьма разнообразны. Они могут включать деплецию и модуляцию функции В-клеток, индукцию Т-клеточной толерантности, подавление активации Т-клеток, ингибирование синтеза и биологической активности широкого спектра цитокинов и др. Более детальная расшифровка патогенетических механизмов СКВ создаст предпосылки для разработки подходов к персонализированной терапии этого заболевания.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81.]
2. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929–39. DOI: 10.1056/NEJMra071297.
3. Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet*. 2013;382(9894):808–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60889-2. Epub 2013 Aug 23.
4. Stohl W. Future prospects in biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(12):705–20. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.136. Epub 2013 Sep 10.
5. Thanou A, Merrill JT. Treatment of systemic lupus erythematosus: new therapeutic avenues and blind alleys. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):23–34. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.145. Epub 2013 Oct 8.
6. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 549. [Nasonov EL, editor. Genetically engineered biological biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 549]
7. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119–52. [Nasonov EL, editor. Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119–52.]
8. Sanz I, Lee FE. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(6):326–37. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.68.
9. Левицки А, Линдер С, Ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223–39. [Levitsky A, Linder S, Vollenhoven RF. Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):223–39. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1494>.
10. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159–68. [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):159–68. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-159-168>.
11. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222–33. DOI: 10.1002/art.27233.
12. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215–26. DOI:



- 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
13. Wofsy D. Recent progress in conventional and biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:i66–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202204. Epub 2012 Dec 19.
  14. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following Rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(2):146–57. DOI: 10.1177/0961203309350752. Epub 2009 Nov 27.
  15. Murray E, Perry M. Off-label use of Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Clin Rheumatol.* 2010;29(7):707–16. DOI: 10.1007/s10067-010-1387-5. Epub 2010 Feb 13.
  16. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3717–23. DOI: 10.1093/ndt/gfp336. Epub 2009 Jul 17.
  17. Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regime. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):476–81. DOI: 10.1093/rheumatology/ker337. Epub 2011 Nov 16.
  18. Gordon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1280–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202844. Epub 2013 Jun 5.
  19. Tedeschi B, Arnaud L, Hie M, et al. Successful treatment of combined proliferative and membranous lupus nephritis using a full corticosteroid-free regimen. *Ann Rheum Dis.* 2012;73(2):474–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204385.
  20. Li EK, Tam LS, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than Rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):892–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kep124. Epub 2009 May 28.
  21. Chen H, Zheng W, Su J, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus – a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(9):1640–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ker176.
  22. Weidenbusch M, Römmle C, Schrötte A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):106–11. DOI: 10.1093/ndt/gfs285. Epub 2012 Jul 3.
  23. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
  24. Hanh BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):797–808. DOI: 10.1002/acr.21664.
  25. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of Rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;51(4):634–43. DOI: 10.1093/rheumatology/ker150. Epub 2011 May 25.
  26. Mysler EF. Efficacy and safety of ocrelizumab, a humanized anti-CD20 antibody, in patients with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III BELONG study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:S606–7.
  27. Tedder TF, Inaoki M, Sato S. The CD19–CD21 complex regulates signal transduction thresholds governing humoral immunity and autoimmunity. *Immunity.* 1997;6(2):107–18. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80418-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80418-5).
  28. Herbst R, Wang Y, Gallagher S, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;335(1):213–22. DOI: 10.1124/jpet.110.168062. Epub 2010 Jul 6.
  29. Cardarelli PM, Rao-Naik C, Chen S, et al. A nonfucosylated human antibody to CD19 with potent B-cell depletive activity for therapy of B-cell malignancies. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59(2):257–65. DOI: 10.1007/s00262-009-0746-z.
  30. Carnahan J, Stein R, Qu Z, et al. Epratuzumab, a CD22-targeting recombinant humanized antibody with a different mode of action from rituximab. *Mol Immunol.* 2007;44(6):1331–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2006.05.007>. Epub 2006 Jun 30.
  31. Traczewski P, Rudnicka L. Treatment of systemic lupus erythematosus with epratuzumab. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(2):175–82. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03767.x.
  32. Sieger N, Fleischer SJ, Mei HE, et al. CD22 ligation inhibits downstream B-cell receptor signaling via Ca<sup>2+</sup> flux upon activation. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):770–9. DOI: 10.1002/art.37818.
  33. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):183–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202760. Epub 2013 Jan 12.
  34. Wallace DJ, Gordon C, Strand V, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe flaring systemic lupus erythematosus: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies (ALLEVIATE) and follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1313–22. DOI: 10.1093/rheumatology/ket129. Epub 2013 Mar 28.
  35. FDA approves Benlysta to treat lupus. [Last accessed on 2011 Mar 28]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm246489.htm>
  36. European Medicines Agency. Benlysta: belimumab. (cited August 8, 2011). Available from: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human\\_med\\_001466.jsp&mid=WC06ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&mid=WC06ac058001d124)
  37. Merrill JT. Ending the 50-year drought of FDA drug approval for SLE. *Bull NYU Hosp Joint Dis.* 2011;69(3):238–42.
  38. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BlyS-lupus connection. *Nature Biotechnol.* 2012;30(1):69–77. DOI: 10.1038/nbt.2076.
  39. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;51(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(5):13–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>.
  40. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BlyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R109. DOI: 10.1186/ar2506. Epub 2008 Sep 11.
  41. Wallace DJ, Stohl W, Ginzler EM, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168–78. DOI: 10.1002/art.24699.
  42. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
  43. Furie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic

- lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918–30. DOI: 10.1002/art.30613.
44. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standart therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology.* 2014;41(2):300–9. DOI: 10.3899/jrheum.121368. Epub 2013 Nov 1.
  45. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1143–51. DOI: 10.1002/art.24698.
  46. Furie RA, Leon G, Thomas M, et al. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Arthritis Rheum.* 2014 Apr 19. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205144.
  47. Genovese MC, Bojin S, Biagini IM, et al. Tabalumab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate and naive to biologic therapy: a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):880–9. DOI: 10.1002/art.37820.
  48. Genovese MC, Fleischmann RM, Greenwald M, et al. Tabalumab, an anti-BAFF monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 1;72(9):1461–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202775>.
  49. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4142–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23047>.
  50. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R33. DOI: 10.1186/ar3738.
  51. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(5):2610–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0337679100>. Epub 2003 Feb 25.
  52. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003;197(6):711–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021553>.
  53. Kirou KA, Lee C, George S, et al. Activation of the interferon- $\alpha$  pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1491–503. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21031>.
  54. Peterson KS, Huang JF, Zhu J, et al. Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli. *J Clin Invest.* 2004;113(12):1722–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200419139>.
  55. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1579–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22578>.
  56. Rönnblom LE, Alm GV, Öberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon- $\alpha$  treatment in a patient with a malignant carcinoid tumor. *J Intern Med.* 1990;227(3):207–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1990.tb00144.x>.
  57. Niewold TB, Swedler WI. Systemic lupus erythematosus arising during interferon- $\alpha$  therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin Rheumatol.* 2005;24(2):178–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-004-1024-2>. Epub 2004 Nov 24.
  58. Thacker SG, Zhao W, Smith CK, et al. Type I interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2975–85. DOI: 10.1002/art.34504.
  59. Denny MF, Thacker S, Mehta H, et al. Interferon- $\alpha$  promotes abnormal vasculogenesis in lupus: a potential pathway for premature atherosclerosis. *Blood.* 2007;110(8):2907–915. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-05-089086>. Epub 2007 Jul 16.
  60. Somers EC, Zhao W, Lewis EE, et al. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e37000. DOI: 10.1371/journal.pone.0037000. Epub 2012 May 14.
  61. Morimoto AM, Flesher DT, Yang J, et al. Association of endogenous anti-interferon- $\alpha$  autoantibodies with decreased interferon-pathway and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2407–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30399>.
  62. Yao Y, Richman L, Higgs BW, et al. Neutralization of interferon- $\alpha/\beta$ -inducible genes and downstream effect in a phase I trial of an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1785–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24557>.
  63. Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, et al. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon  $\alpha$  monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicenter, double-blind randomized study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1905–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.144485>.
  64. Petri M, Wallace DJ, Spindler A, et al. Sifalimumab, a human anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):1011–21. DOI: 10.1002/art.37824.
  65. Tcherepanova I, Curtis M, Sale M, et al. Results of a randomized placebo controlled phase IA study of AGS-009, a humanized anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody in subjects with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:536.
  66. McBride JM, Jiang J, Abbas AR, et al. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3666–76. DOI: 10.1002/art.34632.
  67. Kalunian K. Efficacy and safety of rontalizumab (anti-interferon  $\alpha$ ) in SLE subjects with restricted immunosuppressant use: results of a randomized, double-blind placebo-controlled phase 2 study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:S1111.
  68. Santiago-Raber ML, Baccala R, Haraldsson KM, et al. Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice. *J Exp Med.* 2003;197:777–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021996>.
  69. Agrawal, H. et al. Deficiency of type I IFN receptor in lupus-prone New Zealand Mixed 2328 mice decreases dendritic cell numbers and activation and protects from disease. *J Immunol.* 2009; 183, 6021–6029. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0803872>.
  70. Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell co-stimulatory pathways in autoimmunity. *Arthritis Res Ther.* 2008;10 Suppl 1:S3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2414>.
  71. Yamada A, Salama AD, Sayegh MH. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(2):559–75.
  72. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science.* 1994;265(5176):1225–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.7520604>.
  73. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*

- 2010;62(10):3077–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27601>.
74. Furie R. Efficacy and safety of abatacept over 12 months in patients with lupus nephritis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II/III study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:S962–3.
  75. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3660–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34624>.
  76. Daikh DI, Wofsy D. Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA-4Ig and cyclophosphamide. *J Immunol.* 2001;166(5):2913–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.2913>.
  77. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta K. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest.* 1996;97(9):2063–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118643>.
  78. Koshy M, Berger D, Crow MK. Increased expression of CD40 ligand on systemic lupus erythematosus lymphocytes. *J Clin Invest.* 1996;98(3):826–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118855>.
  79. Mohan C, Shi Y, Laman JD, Datta SK. Interaction between CD40 and its ligand gp39 in the development of murine lupus nephritis. *J Immunol.* 1995;154(3):1470–80.
  80. Early GS, Zhao W, Burns CM. Anti-CD40 ligand antibody treatment prevents the development of lupus-like nephritis in a subset of New Zealand Black X New Zealand White mice. *J Immunol.* 1996;157(7):3159–64.
  81. Russell JQ, Mooney T, Cohen PL, et al. Anti-CD40L accelerates renal disease and adenopathy in MRL-lpr mice in parallel with decreased thymocyte apoptosis. *J Immunol.* 1998;161(2):729–39.
  82. Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3251–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10681>.
  83. Boumpas DT, Furie R, Manzi D, et al.; BG9588 Lupus Nephritis Trial Group. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):719–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10856>.
  84. Jones SA, Richards PJ, Scheller J, Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25(5):241–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2005.25.241>.
  85. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(4):143–59. DOI: [10.1042/CS20110340](http://dx.doi.org/10.1042/CS20110340).
  86. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(5):339–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203304lu1023oa>.
  87. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus: a putative role in pathogenesis. *J Immunol.* 1991;147(1):117–23.
  88. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5(6):571–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339600500603>.
  89. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(5):565–70.
  90. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5(6):571–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339600500603>.
  91. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(5):565–70.
  92. Iwano M, Dohi K, Hirata E, et al. Urinary levels of IL-6 in patients with active lupus nephritis. *Clinical Nephrology.* 1993;40(1):16–21.
  93. Malide D, Russo P, Bendayan M. Presence of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in renal mesangial cells of lupus nephritis patients. *Human Pathology.* 1995;26(5):558–64. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(95\)90253-8](http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(95)90253-8).
  94. Herrera-Esparza R, Barbosa-Cisneros O, Villalobos-Hurtado R, Avalos-DTaz E. Renal expression of IL-6 and TNF $\alpha$  genes in lupus nephritis. *Lupus.* 1998;7(3):154–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120398678919949>.
  95. Tsai GY, Wu TH, Yu CL, et al. Increased excretions of  $\beta$ 2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron.* 2000;85(3):207–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009749609069992>.
  96. Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum.* 1990;33(5):644–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330506>.
  97. Hagiwara E, Gourley MF, Lee S, Klinman DM. Disease severity in patients with systemic lupus erythematosus correlates with an increased ratio of interleukin-10: interferon- $\alpha$ -secreting cells in the peripheral blood. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):379–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390305>.
  98. Swaak G, van den Brink HG, Aarden LA. Cytokine production (IL-6 and TNF $\alpha$ ) in whole blood cell cultures of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(4):233–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009749609069992>.
  99. Klashman DJ, Martin RA, Martinez-Maza O, Stevens RH. In vitro regulation of B cell differentiation by interleukin-6 and soluble CD23 in systemic lupus erythematosus B cell subpopulations and antigen-induced normal B cells. *Arthritis Rheum.* 1991;34(3):276–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780340305>.
  100. Kitani A, Hara M, Hirose T, et al. Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of IL-6 production and IL-6R expression. *Clin Exp Immunol.* 1992;88(1):75–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.1992.tb03042.x>.
  101. Suzuki H, Yasukawa K, Saito T, et al. Serum soluble interleukin-6 receptor in MRL/lpr mice is elevated with age and mediates the interleukin-6 signal. *Eur J Immunol.* 1993;23(5):1078–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830230515>.
  102. Tang B, Matsuda T, Akira S, et al. Age-associated increase in interleukin 6 in MRL/lpr mice. *Int Immunol.* 1991;31(3):273–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/3.3.273>.
  103. Alarcon-Riquelme ME, Moller G, Fernandez C. Age-dependent responsiveness to interleukin-6 in B lymphocytes from a systemic lupus erythematosus-prone (NZB x NZW)F1 hybrid. *Clin Immunol Immunopath.* 1992;62(3):264–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229\(92\)90101-S](http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229(92)90101-S).
  104. Mihara M, Fukui H, Koishihara Y, et al. Immunologic abnormality in NZB/W F1 mice. Thymus-independent expansion of B cells responding to interleukin-6. *Clin Exp Immunol.* 1990;82(3):533–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb05485.x>.
  105. Mihara M, Ohsug Y. Possible role of IL-6 in pathogenesis of immune complex-mediated glomerulonephritis in NZB/W F1 mice: induction of IgG class anti-DNA autoantibody production. *Intern. Arch Allergy Appl Immunol.* 1990;93(1):89–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000235285>.
  106. Ryffel B, Car BD, Gunn H, et al. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZBxNZW)F1 mice. *Am J Pathol.* 1994;144(5):927–37.



107. Finck BK, Chan B, Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *J Clin Invest*. 1994;94(2):585–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117373>.
108. Mihara M, Takagi N, Takeda Y, Ohsugi Y. IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/WF1 mice. *Clin Exp Immunol*. 1998;112(3):397–402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00612.x>.
109. Liang B, Gardner DB, Griswold DE, et al. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 2006;119(3):296–305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02433.x>.
110. Pfliegerl P, Vesely P, Hantusch B, et al. Epidermal loss of JunB leads to a SLE phenotype due to hyper IL-6 signaling. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2009;106(48):20423–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0910371106>.
111. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):542–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27221>.
112. Garcia-Hernandez FJ, Gonzalez-Leon R, Castillo-Palma MJ, et al. Tocilizumab for treating refractory haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1918–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes072>. Epub 2012 Apr 17.
113. Kamata Y, Minota S. Successful treatment of massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus with tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2012 Dec 21;2012. pii: bcr2012007834. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007834>.
114. Jacob CO, McDevitt HO. Tumour necrosis factor- $\alpha$  in murine autoimmune «lupus» nephritis. *Nature*. 1988;331(6154):356–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/331356a0>.
115. Gordon C, Ranges GE, Greenspan JS, Wofsy D. Chronic therapy with recombinant tumor necrosis factor- $\alpha$  in autoimmune NZB/NZW F1 mice. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;52(3):421–34. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229\(89\)90157-8](http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229(89)90157-8).
116. Kontoyiannis D, Kollias G. Accelerated autoimmunity and lupus nephritis in NZB mice with an engineered heterozygous deficiency in tumor necrosis factor. *Eur J Immunol*. 2000;30(7):2038–47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1521-4141\(200007\)30:7%3C2038::AID-IMMU2038%3E3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/1521-4141(200007)30:7%3C2038::AID-IMMU2038%3E3.0.CO;2-K).
117. Jacob N, et al. Accelerated pathological and clinical nephritis in systemic lupus erythematosus-prone New Zealand Mixed 2328 mice doubly deficient in TNF receptor 1 and TNF receptor 2 via a Th17-associated pathway. *J Immunol*. 2009;182(4):2532–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0802948>.
118. Studnicka-Benke A, Steiner G, Petera P, Smolen JS. Tumour necrosis factor  $\alpha$  and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996;35(11):1067–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.11.1067>.
119. Zhu LJ, Landolt-Marticorena C, Li T, et al. Altered expression of TNF- $\alpha$  signaling pathway proteins in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(8):1658–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.091123>.
120. Soforno E, Baumgartner M, Francis L, et al. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2010;37(1):204–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.081312>.
121. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3161–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20576>.
122. Uppal SS, Hayat SJ, Raghupathy R. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study. *Lupus*. 2009;18(8):690–7. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309102557>.
123. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3):416–21.
124. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al. Adverse events and efficacy of TNF- $\alpha$  blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1451–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep270>.
125. Runkel L, Stacey J. Lupus clinical development: will belimumab's approval catalase a new paradigm for SLE drug development? *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(4):491–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2014.884065>.

**Ответы на вопросы  
к статье Т.В. Дубининой,  
А.Б. Дёминой, Ш.Ф. Эрдеса  
«HLA-B27-ассоциированные  
увеиты: эпидемиология,  
клиническая картина  
и осложнения» (с. 310)**

- 1 – Г,
- 2 – В,
- 3 – Д,
- 4 – Г,
- 5 – Д.



# Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы

Белов Б.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Борис Сергеевич Белов; [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

**Contact:** Boris Belov; [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

Поступила 20.03.14

В последние десятилетия в ревматологии отмечается явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В то же время применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также с повышенным риском реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза. Помимо этого, регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы, преимущественно последних 3 лет, касающиеся частоты и локализации инфекций при лечении различными ГИБП, полученные в рамках плацебоконтролируемых и прямых сравнительных исследований у больных ревматоидным артритом. Охарактеризована значимость различных инфекций (туберкулез, пневмония, хронические вирусные гепатиты, герпесвирусные инфекции и др.) в тактике курации указанных больных. Подчеркнута необходимость более широкого применения иммунизации различными вакцинами (в первую очередь, пневмококковой и противогриппозной) пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; инфекции; вакцинация.

**Для ссылки:** Белов Б.С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):322–330.

## BIOLOGICAL THERAPY AND INFECTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RELEVANCE AND PROSPECTS Belov B.S.

The past decades are marked by the obvious progress in rheumatology, which is related to the practical introduction of biological agents. At the same time the use of these drugs is associated with the increasing risk of infections of different nature and locations, including opportunistic ones (invasive mycoses, Pneumocystis pneumonia, etc.), and with the greater risk of reactivation of latent infection, primary with that of tuberculosis. Beyond that point, there are cases of severe infections (pneumonia, sepsis, bacterial arthritis, skin and soft tissue lesions, etc.), including those with a fatal outcome. This review analyzes mainly the past 3-year literature data on the rate and location of infections treated with biologics, which have been obtained in the placebo-controlled and direct comparative studies of patients with rheumatoid arthritis. It characterizes the importance of different infections (tuberculosis, pneumonia, chronic viral hepatitis, herpesvirus infections, etc.) for treatment policy in the above patients. This underlines the need for wider immunization with different vaccines (chiefly against pneumococcus and influenza) in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

**Key words:** rheumatoid arthritis; biological agents; infections; vaccination.

**Reference:** Belov BS. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):322–330.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-322-330>

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные, в первую очередь, с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). По мере накопления мирового клинического опыта стало понятно, что применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации.

На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе нарастания риска инфекций, обусловленных применением ГИБП, до конца не раскрыты. Однако восприимчивость

больных к определенным типам инфекции может быть объяснена тем, что «мишенями» указанных препаратов являются ключевые компоненты иммунной защиты человека, а именно фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, В- и Т-лимфоциты и др.

### Ингибиторы фактора некроза опухоли $\alpha$

Открытие основных провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО $\alpha$ , привело к созданию группы препаратов (инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, голимумаб – ГЛМ, цертолизумаб пэгол – ЦЗП), блокирующих его действие. Применение ингибиторов ФНО $\alpha$

(иФНО $\alpha$ ), в первую очередь при ревматоидном артрите (РА), имело большой успех. Однако в ходе клинических исследований была выявлена такая проблема, как увеличение частоты развития и тяжести течения инфекций, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза. Помимо этого, регистрировались случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом. Данные, касающиеся риска развития инфекций, были весьма противоречивыми. Так, в большинстве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) указывалось на низкую частоту развития тяжелых инфекций, схожую с таковой для иных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в частности метотрексата (МТ), или в целом для больных РА. В то же время применение иФНО $\alpha$  в реальной клинической практике при РА и других РЗ привело к явному нарастанию частоты инфекций, включая тяжелые. В ходе ретроспективного исследования, включавшего 709 пациентов с различными РЗ, британские авторы констатировали, что при активном применении иФНО $\alpha$  в период с 1997 по 2004 г. частота развития серьезных инфекций (СИ), т. е. требовавших госпитализации и парентерального применения антибиотиков, возросла с 3,4 до 10,5 на 100 пациенто-лет [1]. Еще более впечатляющи данные швейцарских исследователей, согласно которым в группе больных, получавших иФНО $\alpha$  (ИНФ или ЭТЦ), СИ были зафиксированы в 18,3% случаев. При этом ежегодная частота СИ у больных РА при лечении указанными ГИБП увеличилась с 0,008 до 0,181 на 100 пациенто-лет, т. е. в 22 (!) раза [2].

По данным крупного когортного исследования, включавшего более 5000 больных РА, риск развития верифицированных бактериальных инфекций у пациентов, получавших иФНО $\alpha$ , по сравнению с таковыми, принимавшими МТ, был в 2 раза выше в целом и в 4 раза выше в течение первых 6 мес терапии [3].

Повышенная частота развития инфекционных осложнений при лечении иФНО $\alpha$  подтверждается данными национальных регистров. Среди больных РА, включенных в Британский регистр биологических препаратов, частота СИ в течение первых 90 дней терапии иФНО $\alpha$  была выше, чем при лечении БПВП, как в целом, так и для ЭТЦ, ИНФ и АДА в отдельности (в 4,6; 4,1; 5,6 и 3,9 раза соответственно) [4]. Выполненный спустя 4 года анализ данных этого же регистра показал, что частота СИ при лечении иФНО $\alpha$  составила 12,8%, или 4,2 на 100 пациенто-лет, и была максимальной в течение первых 6 мес лечения [5]. По данным специалистов, которые анализировали материалы Германского регистра RABBIT, частота развития серьезных бактериальных инфекций при лечении РА ЭТЦ составила 6,4, ИНФ – 6,2, БПВП – 2,3 на 100 пациенто-лет ( $p=0,016$ ) [6]. Недавно этими же авторами предложена специальная шкала (RABBIT risk score), позволяющая оценивать риск развития СИ у больных РА, получающих иФНО $\alpha$ . В частности, показано, что применение иФНО $\alpha$  повышает риск развития СИ в 2 раза по сравнению с БПВП. Если при этом больной получает суточную дозу преднизолона  $\geq 15$  мг, риск инфекции повышается до 4,7 [7]. Анализ данных Шведского регистра показал, что частота развития СИ на фоне

стартовой терапии иФНО $\alpha$  составила 5,4, а при неэффективности последней и замене одного иФНО $\alpha$  на другой – 10 на 100 пациенто-лет [8].

На протяжении 5-летнего наблюдения за больными РА, включенными в голландский регистр DREAM, частота СИ при лечении иФНО $\alpha$  составила в целом 6,3%. По данным мультивариантного анализа, в качестве факторов риска развития СИ фигурировали: возраст старше 65 лет ( $p<0,001$ ), число болезненных суставов ( $p=0,011$ ), исходный индекс HAQ ( $p=0,011$ ), сопутствующая терапия глюкокортикоидами (ГК;  $p=0,017$ ) [9]. В когорте из 1508 больных, включенных в аргентинский регистр BIOBADASAR [10] и получавших иФНО $\alpha$ , риск развития СИ составил 5,49 [95% доверительный интервал (ДИ) 4,1–7,1;  $p<0,05$ ].

Для сравнительно недавно внедренных в клиническую практику представителей иФНО $\alpha$  – ГЛМ и ЦЗП – наиболее часто встречающимися серьезными неблагоприятными реакциями также являются СИ. Так, после 160 нед лечения частота СИ среди больных РА, получавших ГЛМ по 50 или 100 мг ежемесячно, была значительно выше, чем в плацебо-контроле (5,45; 8,9 и 2,5% соответственно) [11]. По данным исследования GO-FORWARD и его открытой продолженной части, частота СИ при лечении ГЛМ больных РА в течение 5 лет составила 11,5% [12]. При интегральном анализе отдаленной переносимости частота СИ, развившихся в рамках РКИ, при лечении ЦЗП была в 4,81 раза выше, чем в плацебо-контроле (6,14 и 1,34 на 100 пациенто-лет соответственно), а в течение первых 3 мес терапии этот показатель составил 10,67 (7,87 и 0,79) на 100 пациенто-лет соответственно [13].

Таким образом, повышенный риск развития инфекций наблюдается при использовании любого иФНО $\alpha$ . Наличие его в целом не зависит от конкретного механизма блокады ФНО, технологии производства, способа введения и других характеристик препарата. Частота бактериальных СИ при лечении иФНО $\alpha$  значимо возрастает (в 2–4 раза), особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с МТ.

### Ритуксимаб

По данным РКИ, при лечении ритуксимабом (РТМ) отмечено повышение частоты СИ, однако достоверных отличий от групп сравнения не наблюдалось. В частности, в ходе исследования REFLEX она составляла 3,7 и 5,2 на 100 пациенто-лет для плацебо и РТМ соответственно [14]. При этапном анализе данных проспективного наблюдательного когортного исследования SUNSTONE, ставящего своей целью изучение безопасности РТМ у больных РА в условиях реальной клинической практики, частота СИ составила 20%, или 5,8 на 100 пациенто-лет [15]. По данным французского регистра AIR, в течение 7-летнего наблюдения среди 1985 больных РА, получавших РТМ, отмечен 281 (14,2%) случай СИ. Основными факторами риска развития СИ были хроническая легочная и/или сердечная недостаточность [относительный риск (ОР) 3,0;  $p=0,01$ ], внесуставные проявления болезни (ОР 2,9;  $p=0,009$ ), низкий ( $<6$  г/л) исходный уровень IgG (ОР 4,9;  $p=0,005$ ). У 51% больных СИ развивались в течение 3 мес, у 79% – 6 мес от начала лечения РТМ. Среди пациентов, получавших не менее одного курса лечения РТМ, показана сохраняющаяся (но не нарастающая) частота развития инфекций, включая СИ [16, 17].

### Абатацепт

В ходе РКИ частота развития СИ при лечении абатацептом (АБЦ) была достаточно низкой. Однако по данным годового исследования АИМ СИ преобладали в группе пациентов, получавших АБЦ [18]. При оценке безопасности АБЦ в реальной клинической практике (исследование ASSURE) частота СИ достоверно не отличалась от контроля (2,9 и 1,9% соответственно) [19]. Продемонстрировано нарастание частоты СИ при комбинации АБЦ с иФНО $\alpha$  [20]. В целом при оценке 8 крупных РКИ частота развития СИ при внутривенном введении АБЦ была выше, чем в контроле (5,5 и 2,0%; ОР 3,68 и 2,6 соответственно) и снижалась при более длительном (>1 года) периоде наблюдения (ОР 2,87) [21]. В рамках реальной клинической практики (французский регистр ORA) частота развития СИ при внутривенном введении АБЦ составила 6,4%, или 5,6 на 100 пациенто-лет [22]. Наиболее частой локализацией СИ были органы дыхания (пневмония, бронхит, синусит), урогенитальный тракт (пиелонефрит), кожа и мягкие ткани, а также пищеварительная система (дивертикулит). Отмечено незначимое нарастание частоты герпесвирусной инфекции по сравнению с контролем (2 и 1% соответственно). Случаев развития инфекций, ассоциированных с вирусами гепатита С (HCV), иммунодефицита человека (ВИЧ) и JC, не наблюдалось [23, 24].

Интегрированный анализ безопасности недавно внедренной в клиническую практику лекарственной формы АБЦ для подкожного введения показал, что риск развития СИ был ниже, чем при внутривенном введении препарата (1,94 и 2,87 соответственно), а спектр клинических проявлений практически не различался. При 24-месячном проспективном наблюдении нарастания риска СИ не отмечено [25].

### Тоцилизумаб

В ходе РКИ и продолженных открытых исследований частота СИ, развивавшихся при лечении тоцилизумабом (ТЦЗ), колебалась в пределах 4,5–9,0 на 100 пациенто-лет [26–30] и была аналогичной таковой у больных, получавших иФНО $\alpha$ . При увеличении суточной дозы с 4 до 8 мг/кг вероятность развития СИ повышалась в 2,33 раза [31]. Основными факторами риска развития СИ были возраст старше 65 лет (ОР 1,54;  $p=0,0415$ ), длительность болезни более 10 лет (ОР 1,8;  $p=0,0052$ ), предшествующая или сопутствующая патология дыхательной системы (ОР 1,9;  $p=0,002$ ) и суточная доза ГК >5 мг (ОР 2,8;  $p=0,0004$ ) [30]. Также сходной с иФНО $\alpha$  была структура инфекционных осложнений, которые включали пневмонию, флегмону, инфекцию *Herpes zoster*, бактериальный артрит, реактивацию латентных инфекций, в том числе микобактериальных и т. д. В отдельных случаях СИ приводили к летальному исходу. По мнению экспертов Японского колледжа ревматологов [32], в целях минимизации развития оппортунистических инфекций больные РА перед назначением ТЦЗ должны соответствовать следующим условиям: а) число лейкоцитов периферической крови  $\geq 4000$  в  $1 \text{ мм}^3$ ; б) число лимфоцитов периферической крови  $\geq 1000$  в  $1 \text{ мм}^3$ ; в) отрицательный сывороточный тест на 1,3-бета-D-глюкан (маркер глубоких инвазивных микозов).

При формировании антибактериальной защиты макроорганизма особая роль ИЛ6 состоит еще и в том, что он, с одной стороны, являясь эндогенным пирогеном, инициирует повышение температуры тела, с другой – стимулирует

производство белков острой фазы. Вследствие этого при лечении ТЦЗ больных РА клинические (лихорадка, слабость) и лабораторные (повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка – СРБ) симптомы инфекционного процесса могут быть стертыми или отсутствовать. Следовательно, необходимо сохранять высокую степень настороженности с целью раннего выявления инфекционных осложнений, в том числе СИ. В качестве казуистики приводят описание случая тяжелой пневмонии с минимальными поначалу клиническими проявлениями и развитием шокового состояния в течение 1 сут от начала терапии ТЦЗ [33].

### Тофацитиниб

Тофацитиниб (ТОФА) – ингибитор янус-киназ 1–3-го типов, зарегистрирован для лечения РА в Российской Федерации в 2013 г. По данным РКИ, частота СИ при лечении ТОФА среди пациентов, ранее не получавших ГИБП, не отличалась от таковой в контроле и составила 3,29; 3,08 и 1,88 на 100 пациенто-лет в группах больных, принимавших ТОФА в дозе 5 или 10 мг/сут либо плацебо соответственно. На фоне терапии ТОФА отмечено нарастание частоты СИ среди больных, принимавших в прошлом БПВП, по сравнению с пациентами, получавшими ранее ГИБП (4,7 и 3,7 на 100 пациенто-лет соответственно) [34]. Наиболее значимыми факторами риска СИ при лечении ТОФА были возраст старше 65 лет (ОР 2,3), сахарный диабет (ОР 2,0), прием ГК в суточной дозе >7,5 мг (ОР 1,5), применение ТОФА в суточной дозе 10 мг (ОР 1,4), [35]. Среди СИ *H. zoster* и пневмония были наиболее частыми неблагоприятными реакциями, которые вели к отмене препарата. По спектру СИ ТОФА существенно не отличался от иФНО $\alpha$  и других ГИБП.

### Сравнительные исследования

На рубеже XX–XXI вв., когда выполнялось достаточно большое количество РКИ, способствовавших быстрому внедрению ГИБП в клиническую практику, сравнительные исследования между различными классами этих препаратов практически не проводились. В силу этого судить о сравнительной эффективности и, что не менее важно, переносимости было возможно только с помощью не прямых сопоставлений. Так, в Кохрановском обзоре J. Singh и соавт. [36] проанализировали данные 1643 РКИ и 46 продолженных открытых исследований, включавших более 50 тыс. больных. Показано, что при стратификационном метаанализе вероятность развития СИ при лечении ГИБП в целом была значимо выше, чем в контроле [отношение шансов (ОШ) 1,3; 95% ДИ 1,04–1,82], достигая максимума в первые 6 мес от начала лечения (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,23–2,08). При не прямом сопоставлении отдельных ГИБП между собой оказалось, что значимо более высокий риск СИ наблюдался при лечении ЦЗП (ОР 4,75; 95% ДИ 1,52–18,05). Как отмечают авторы, «...имеется потребность в большем числе исследований отдаленной безопасности ГИБП и крайняя необходимость в публикациях, посвященных сравнительной безопасности различных ГИБП, предпочтительно без участия фарминдустрии. Наиболее значимыми источниками получения дополнительной информации о краткосрочной и отдаленной безопасности являются национальные и международные регистры и иные типы крупных баз данных» [36].

В подтверждение вышеизложенному можно привести исследование ADACTA, в ходе которого не выявлено

различий по частоте СИ среди больных РА, получавших ТЦЗ или АДА в рамках монотерапии (по 4% в каждой группе) [37]. В ходе 2-летнего исследования AMPLE сравнивали эффективность и переносимость подкожного введения АБЦ и АДА. В обеих группах частота СИ была сопоставимой (3,8 и 5,8% соответственно). Примечательно, что терапия АБЦ у всех больных с СИ (n=12) после излечения от инфекции была продолжена. В группе АДА из 19 больных с СИ 9 выбыли из исследования (47,4%) [38].

В течение 2006–2011 гг. в системе MEDICARE американскими исследователями идентифицировано 29 776 больных РА – «свитчеров» (т. е. пациентов, которым по причине неэффективности или непереносимости стартовой схемы ГИБП был назначен другой ГИБП). В течение 12-месячного наблюдения от начала лечения вторым по счету ГИБП отмечено 2224 (7,5%) случая СИ, требовавших госпитализации. При этом минимальная частота СИ наблюдалась при лечении АБЦ, который был выбран в качестве препарата сравнения (см. таблицу). У больных, получавших ЭТЦ, ИНФ и РТМ, выявлены значимо более высокие скорректированные отношения рисков развития СИ, требовавших госпитализации, по сравнению с АБЦ [39].

### Туберкулезная инфекция

Как упоминалось выше, активное внедрение ГИБП в клиническую практику сопровождалось нарастанием числа случаев гранулематозных инфекций. При анализе базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food&Drug Administration – FDA) оказалось, что на фоне активного внедрения ИНФ в лечение больных РА частота активной туберкулезной инфекции увеличилась в 4 раза [40]. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активного туберкулеза у больных РА на фоне лечения иФНО $\alpha$  возрастала в 6,2 раза [41]. В результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев туберкулеза у больных РЗ, получавших иФНО $\alpha$ . Другими факторами риска развития туберкулеза были возраст, первый год лечения иФНО $\alpha$  и проживание в эндемичном регионе [42]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где активная туберкулезная инфекция диагностирована у 40 больных, получавших иФНО $\alpha$  [43]. Считается, что на ранних этапах лечения иФНО $\alpha$  происходит реактивация латентного туберкулезного процесса, а в более поздние сроки – развитие туберкулезной инфекции *de novo*. У таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении туберкулеза, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

На современном этапе развитие туберкулеза отмечено при лечении всеми ГИБП (в большей или меньшей степени). Опасность развития этого заболевания на фоне терапии ГИБП непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного туберкулеза у ревматологических больных в России особенно актуальна. В связи с этим ведущими ревматологами и фтизиатрами Российской Федерации в 2008 и 2012 гг. были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза при планировании и проведении терапии ГИБП у больных РЗ [44, 45]. Авторы подчеркивают, что

с учетом расширения показаний к применению терапии ГИБП, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, следует вести речь о формировании новой группы высокого риска развития туберкулеза. Такие больные нуждаются не только в соответствующем скрининге перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного туберкулеза и мониторинг латентной туберкулезной инфекции.

### Пневмония

Пневмонии занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ. По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонии) значимо нарастал у госпитализированного контингента больных РА (ОШ 2,47; 95% ДИ 2,41–2,52) [46].

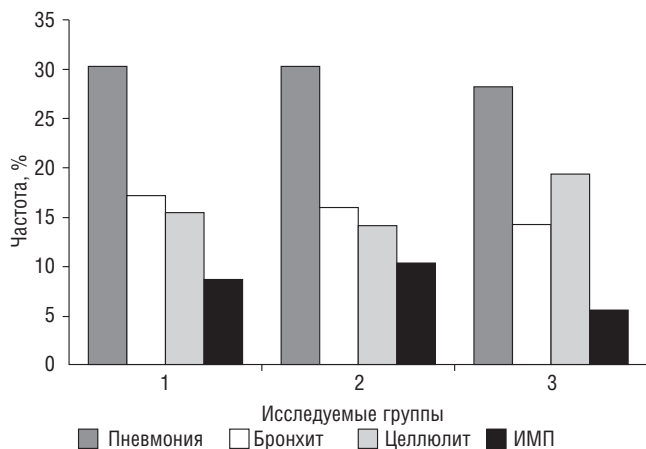
В связи с активным внедрением в клиническую практику ГИБП проблема пневмоний при РА в последние годы стала более значимой.

По данным Германского регистра RABBIT, пневмонии значимо чаще встречались среди больных РА, получавших ИНФ (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и ЭТЦ (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4), чем у пациентов, получавших традиционные БПВП [6]. В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей 20 814 больных РА, М. Lane и соавт. [47] продемонстрировали, что частота СИ, требующих госпитализации, составила 7%. При этом значимыми факторами риска развития СИ были лечение преднизолоном (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО $\alpha$  (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Как показано на рисунке, пневмония развивалась гораздо чаще других СИ независимо от вида применяемой терапии. При анализе отдаленной безопасности РТМ у 3595 больных РА (в том числе 1246 пациентов с длительностью наблюдения >5 лет) пневмония также была наиболее частой СИ (2%) [48]. По данным японских исследователей, активное внедрение в клиническую практику ТЦЗ привело к значимому росту числа серьезных респираторных инфекций у больных РА. Среди пациентов, получавших ТЦЗ, частота инфекций нижних дыхательных путей была втрое выше, чем в контроле, и составила 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет соответственно. После стандартизации по возрасту и полу риск развития СИ указанной локализации в когорте ТЦЗ составил 3,64 (95% ДИ 2,56–5,01) [49].

Частота СИ, требовавших госпитализации, при лечении больных РА различными ГИБП [39]

ГИБП	Частота, на 100 пациенто-лет	Скорректированное ОР (95% ДИ)
АБЦ	12,3	1,00 (препарат сравнения)
АДА	13,8	1,10 (0,94–1,29)
ЦЗП	13,2	1,08 (0,86–1,35)
ЭТЦ	14,8	1,26 (1,08–1,48)
ГЛМ	13,5	1,17 (0,91–1,49)
ИНФ	16,1	1,39 (1,19–1,61)
РТМ	17,4	1,37 (1,20–1,55)
ТЦЗ	13,8	1,10 (0,89–1,36)





Частота инфекций, требующих госпитализации, у больных РА [47]. Исследуемые группы: 1 – гидроксихлорохин, сульфасалазин, D-пеницилламин; 2 – МТ, лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин; 3 – иФНО $\alpha$  (ИНФ, ЭТЦ, АДА)

При лечении ГИБП необходимо помнить о возможности развития пневмоцистной пневмонии, которая по клиническим и рентгенологическим характеристикам может практически не отличаться от «метотрексатного пневмонита» [50, 51]. Госпитальная летальность от пневмоцистной пневмонии у больных РА составляет 30,8%. Подчеркивается, что в целом летальность от этого заболевания среди ВИЧ-негативных пациентов втрое выше, чем у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно). Исходя из этого считают крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной пневмонии при РЗ с четким определением показаний и лекарственных схем [52].

### Вирусные инфекции

Течение и терапию РА могут осложнить разнообразные вирусные инфекции как эндемического (вирусы гриппа, гепатита А, В, С и т. д.), так и оппортунистического (*Herpesviridae*, JC-вирусы и др.) происхождения.

#### Хронические вирусные гепатиты

##### Гепатит В (ХГВ)

Курация больных РЗ в целом и РА в частности в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы последних 3 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и спондилоартропатиями колеблется от 10 до 51% [53–57]. С другой стороны, случаи реактивации HBV-инфекции описаны для всех ГИБП, включая развитие фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии ИНФ [58, 59]. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ( $p=0,008$ ) [55]. Накапливается число сообщений о HBV-реактивации в результате применения РТМ у больных РА [60–63]. По состоянию на конец 2010 г. в базе данных AERS имелось 12 сообщений о реактивации HBV-инфекции у больных РА при лечении РТМ. Использование метода логистической регрессии позволило установить, что назначение РТМ больным РА значительно повышало риск HBV-реактивации (ОШ 5,4; 95% ДИ 2,9–10,2;  $p<0,001$ ) [64].

В настоящее время большинство авторов, включая экспертов EULAR, полагают, что у неактивных HBV-носителей терапия ГИБП может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [65]. D. Vassilopoulos и соавт. [66] продемонстрировали высокий (93%) уровень безопасности комбинированной терапии на протяжении 2-летнего периода наблюдения. В исследовании J. Lan и соавт. [67] показано, что отсутствие превентивной противовирусной терапии является значимым ( $p<0,05$ ) фактором риска HBV-реактивации у больных РА при проведении терапии иФНО $\alpha$ . По данным P. Kim и соавт. [68], применение АБЦ у больных РА и ХГВ, по-видимому, безопасно и эффективно при одновременно проводимой противовирусной терапии энтекавиром или тенофовиром. Указанные результаты должны привести к инициации контролируемых исследований АБЦ при ХГВ.

Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности ГИБП-терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Как правило, лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 нед до начала терапии ГИБП и продолжают по меньшей мере 6–12 мес после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторинг титров HBs-антител, уровней виремии и трансаминаз каждые 4–8 нед [69, 70].

##### Генатум С

Проблема применения ГИБП у носителей HCV по-прежнему привлекает внимание исследователей. В частности, известно, что ФНО $\alpha$  наряду с другими провоспалительными цитокинами вырабатывается при HCV-инфекции и, следовательно, играет важную роль в естественном течении болезни. Показано, что ФНО $\alpha$  может индуцировать продукцию бета-фактора трансформации роста, экспрессия которого тесно связана с гистологической выраженностью активности процесса и долькового некроза у больных с хронической HCV-инфекцией. Более того, высокие уровни ФНО $\alpha$  оказывают негативное влияние на ответ макроорганизма больного HCV при терапии интерфероном [71]. Следовательно, блокирование ФНО $\alpha$  могло бы иметь благоприятные последствия для больных с HCV-инфекцией. Показано, что комбинация ЭТЦ со стандартной противовирусной терапией (интерферон + рибавирин) приводила к более благоприятному результату ( $p=0,04$ ) [72]. Однако длительность терапии в этом исследовании не превышала 3–9 мес.

Исследователи из Австрии опубликовали систематический обзор, включающий 153 больных с хронической HCV-инфекцией и различными воспалительными заболеваниями (РА, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, криоглобулинемия, васкулит), по поводу которых проводилась терапия иФНО $\alpha$ . На фоне лечения у 8,8% больных РА зарегистрировано ухудшение течения гепатита, заключавшееся в нарастании вирусной нагрузки и/или повышении уровня трансаминаз и/или подтвержденное при гистологическом исследовании биоптатов печени. В соответствии с консенсусом 2012 г. у всех больных перед началом терапии иФНО $\alpha$  необходимо проводить обследование на HCV, поскольку безопасность длительного применения этих препаратов у пациентов с данной инфекцией не установлена. Однако

данное заключение не сопровождается четкими рекомендациями по применению иФНО $\alpha$  у больных с хронической HCV-инфекцией, и в повседневной клинической практике врачи продолжают применять эти препараты, не располагая стандартизованными схемами ведения пациентов [73].

В целом для окончательной оценки безопасности применения иФНО $\alpha$  и других ГИБП при РА с коморбидной HCV-инфекцией необходимы крупномасштабные проспективные исследования с более длительными сроками лечения и наблюдения [74].

#### *Герпесвирусные инфекции*

Имеются данные о том, что частота развития герпесвирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНО $\alpha$ , более чем в 10 раз выше, чем при лечении БПВП, и составляла 5,3 и 0,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно [75]. В другом ретроспективном когортном исследовании встречаемость *H. zoster* у больных РА составила 9,96 эпизода на 1000 пациенто-лет [76]. Независимые факторы риска развития инфекции включали пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНО $\alpha$ , наличие онкопатологии, хронические заболевания легких, недостаточность функции печени и почек. В рамках Германского регистра ГИБП инфекция *H. zoster* у больных РА, получавших иФНО $\alpha$ , развивалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП (10,1 и 5,6 случая на 1000 пациенто-лет соответственно;  $p=0,01$ ). При этом в 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% потребовалась госпитализация, в 5% отмечались рецидивы [77]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития инфекции *H. zoster* у больных РА, получавших иФНО $\alpha$ , составил 1,56 ( $p=0,009$ ). Частота тяжелых форм данного заболевания у таких пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при лечении БПВП (4,29–20,9 и 2,0–5,5% соответственно) [78]. Н. Yun и соавт. [79] сопоставили частоту выявления *H. zoster* среди больных РА – «свитчеров» в зависимости от ГИБП. При выборе ИНФ в качестве препарата сравнения получены следующие значения скорректированных рисков развития инфекции *H. zoster*: АБЦ – 0,88, АДА – 0,96, ЦЗП – 1,04, ЭТЦ – 1,01, ГЛМ – 0,97, РТМ – 0,94, ТЦЗ – 0,92 [79].

При оценке эффективности и безопасности ТОФА у 3151 больного РА частота выявления *H. zoster* колебалась в пределах 5,4–7,7%, или 3,37–4,49 на 100 пациенто-лет. При этом инфекция *H. zoster* фигурировала в качестве СИ с частотой 0,3 на 100 пациенто-лет [80].

Тем не менее терапия иФНО $\alpha$  может быть возобновлена и успешно продолжена после проведения курса противовирусной терапии ацикловиром или валацикловиром и купирования клинических признаков инфекции *H. zoster* [81].

#### *Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия*

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – это тяжелое, как правило, фатальное демиелинизирующее заболевание ЦНС, вызываемое папавирусом JC, принадлежащим к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Частота серопозитивных лиц в популяции составляет около 80%, предполагается возможность латентной персистирующей инфекции. Реактива-

ция вируса и развитие клинически манифестного заболевания наблюдается только при нарушении клеточного иммунитета. Несомненного внимания заслуживают случаи развития ПМЛ при лечении ГИБП, в том числе у больных РЗ. В настоящее время имеются сведения о ПМЛ, развившейся у 7 больных РА при лечении РТМ [82]. Опубликованы сообщения о возникновении ПМЛ при лечении РА ИНФ, ЭТЦ и ТЦЗ [83–85]. Основные клинические симптомы ПМЛ: головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройство чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепных нервов. Диагноз ПМЛ верифицируют при магнитно-резонансной томографии (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение не разработано. В связи с изложенным многие авторы подчеркивают необходимость более тщательного наблюдения за больными РЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики.

#### **Вакцинация**

На сегодняшний день в ходе многочисленных исследований подтверждены иммуногенность и безопасность, в первую очередь, противогриппозных и пневмококковых вакцин при РА и других РЗ. Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, Американской коллегии ревматологов – ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию противогриппозной и пневмококковой вакцинами всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Указанное обстоятельство отражено и в недавно опубликованных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней по вакцинации иммунокомпрометированных больных [86]. Несмотря на то что при лечении ГИБП наблюдается определенное снижение титров поствакцинальных антител, вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом. Большинство исследователей по-прежнему подчеркивают необходимость иммунизации указанными вакцинами не менее чем за 4 нед до начала лечения ГИБП. В первую очередь это относится к РТМ, обладающему наибольшим среди всех ГИБП ингибирующим эффектом на поствакцинальный ответ [87, 88].

Таким образом, проблема инфекций в рамках биологической терапии РА (равно как и других РЗ) по-прежнему существует, она реальна и заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения РЗ на распространенность коморбидных инфекций с оценкой клинического течения и исходов последних, по мнению экспертов EULAR, рассматривается как одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии.

#### *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. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor- $\alpha$  blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):327–34. DOI:10.1093/rheumatology/ke123.
2. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(5):617–21. DOI: 10.1093/rheumatology/keg263.
3. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1125–33. DOI: 10.1002/art.22504.
4. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):2896–904. DOI: 10.1002/art.22808
5. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al.; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):124–31. DOI: 10.1093/rheumatology/keq242
6. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3403–12. DOI: 10.1002/art.21386.
7. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):53–61. DOI: 10.1093/rheumatology/kes305.
8. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1339–44. DOI:10.1136/ard.2006.062760.
9. Van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1052–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kes413.
10. Saurit V, De La Vega MC, Citera G, et al. Argentinian register of biologics treatments (Biobadasar). Results. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):564. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1687.
11. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204195.
12. Keystone E, Genovese MC, Hall S, et al. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled go-forward trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 3):867–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2589.
13. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203660.
14. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al.; REFLEX Trial Group. 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(9):2793–806. DOI: 10.1002/art.22025.
15. Saag KG, Winthrop KL, Alexander K, et al. Long-term safety event rates in RA patients following initiation of rituximab: interim analysis from SUNSTONE registry. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):1002.
16. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):222–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq368.
17. Gottenberg JE, Ravaud P, Cacoub P, et al. The rate of serious infections remains stable in patients with multiple retreatments in real life: data from the «Autoimmunity and rituximab» (AIR) registry. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):606–7.
18. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):865–76. DOI:10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00003.
19. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2807–16. DOI: 10.1002/art.22070.
20. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):228–34. DOI:10.1136/ard.2006.055111.
21. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013;40(6):787–97. DOI: 10.3899/jrheum.120906.
22. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al.; French Society of Rheumatology. Prospective follow-up of RA patients (1200 patient/years) treated with abatacept in real life: results from the ORA registry. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 (Suppl 3):466.
23. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5 Suppl 46):46–56.
24. Smitten A, Simon T, Qi K, et al. Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. *Arthritis Rheum*. 2008;58 (Suppl 9):786–7.
25. Schiff MN. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):986–97. DOI: 10.1093/rheumatology/ket018.
26. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. DOI: 10.1186/ar3455.
27. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198–205. DOI: 10.1136/ard.2010.148700.
28. Morel J, Duzanski MO, Bardin T, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 764 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from the French registry Regate (REGistry-RoAcTEmra). *Arthritis Rheum*. 2012;64(10 Suppl):152.
29. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013;40(6):768–80. DOI: 10.3899/jrheum.120687. Epub 2013 Mar 1.
30. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of



- tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014;41(1):15–23. DOI: 10.3899/jrheum.130466
31. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552–62. DOI: 10.1093/rheumatology/keq343.
  32. Koike R, Harigai M, Atsumi T, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(4):351–7. DOI: 10.1007/s10165-009-0197-6.
  33. Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, et al. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):64–8. DOI: 10.1007/s10165-008-0111-7.
  34. Burmester GR, Charles-Schloeman C, Isaacs JD, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):192.
  35. Gomez-Reino J, Hazra A, Fossier C, et al. Post-hoc analysis of serious infection events and selected clinical factors in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):194.
  36. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD00894.
  37. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al.; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0.
  38. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):86–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203843.
  39. Yun H, Xie F, Delzel ES, et al. Comparative safety of biological agents among Medicare rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):987.
  40. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098–104. DOI: 10.1056/NEJMoa011110.
  41. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al.; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2122–7. DOI: 10.1002/art.11137.
  42. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1884–94. DOI: 10.1002/art.24632.
  43. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al.; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):522–8. DOI: 10.1136/ard.2009.118935.
  44. Перельман МИ, Насонов ЕЛ, редакторы. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО $\alpha$  у больных ревматическими заболеваниями. Пособие для врачей. Москва; 2008. 40 с.
  - [Perel'man MI, Nasonov EL, editors. *Diagnostika tuberkuleznoi infektsii pri planirovani i provedenii terapii blokatorami FNO $\alpha$  u bol'nykh revmaticheskimi zabolevaniyami. Posobie dlya vrachei* [Diagnostics of a tubercular infection when planning and carrying out therapy by blockers TNF $\alpha$  at patients with rheumatic diseases. Grant for doctors]. Moscow; 2008. 40 p.]
  45. Борисов СЕ, Лукина ГВ. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Доступ по ссылке: [www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf](http://www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf) [Borisov SE, Lukina GV. Rekomendatsii po skriningu i monitoringu tuberkuleznoi infektsii u bol'nykh, poluchayushchikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty [Recommendations about screening and monitoring of a tubercular infection at the patients receiving genetically engineered biological preparations]. Available from: [www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf](http://www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf)]
  46. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(12):1177–81. DOI: 10.1136/jech-2011-200168.
  47. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, et al. TNF- $\alpha$  antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):139–45. DOI: 10.1097/MD.0b013e318211106a.
  48. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Long-term safety of rituximab: pooled analysis of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):1000.
  49. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1):122–7. DOI: 10.1007/s10165-011-0488-6.
  50. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(12):2120–30. DOI: 10.1093/rheumatology/kes244.
  51. Watanabe K, Sakai R, Koike R, et al. Clinical characteristics and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol.* 2013;23(6):1085–93. DOI: 10.1007/s10165-012-0796-5.
  52. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol.* 2010;37(4):686–8. DOI: 10.3899/jrheum.091426.
  53. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):749–54. DOI: 10.1002/acr.20130.
  54. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):621–7. DOI: 10.1007/s10165-011-0458-z.
  55. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2011;21(1):16–23. DOI: 10.1007/s10165-010-0337-z.
  56. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1169–75. DOI: 10.1007/s10067-012-1988-2.
  57. Vukatana G, Gamal N, Trevisani M, et al. Serological prevalence of hepatitis B virus infection among patients with different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):310. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.958
  58. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1624–5.
  59. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a



- chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):686–7. DOI: 10.1136/ard.62.7.686.
60. Pyrasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(3):403–4. DOI: 10.1007/s00296-009-1202-2.
  61. Ghrenassia E, Mekinian A, Rouaghe S, et al. Reactivation of resolved hepatitis B during rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1):100–1. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.07.003.
  62. Gigi E, Georgiou T, Mougou D, et al. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia*. 2013;17(1):91–3.
  63. Salman-Monte TC, Lisbona MP, Garcia-Retortillo M, Maymo J. Reactivation of hepatitis virus B infection in a patient with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *Reumatol Clin*. 2014 May–June;10(3):196–7. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.05.011. Epub 2013 Sep 17
  64. Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol*. 2013;23(4):694–704. DOI: 10.1007/s10165-012-0709-7.
  65. Furst DE, Keystone EC, So AK, et al. Updated Consensus Statement on Biological Agents for the Treatment of Rheumatic Diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:2–34. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203348.
  66. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1352–5. DOI: 10.1136/ard.2009.127233.
  67. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1719–25. DOI: 10.1136/ard.2010.148783.
  68. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1265–8. DOI: 10.1002/acr.21654.
  69. Carroll MB. The impact of biologic response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(4):533–44. DOI: 10.1517/14712598.2011.554810.
  70. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(6):348–57. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.63.
  71. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1078–82. DOI: 10.1136/ard.62.11.1078.
  72. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005;42(3):315–22.
  73. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1700–11. DOI: 10.1093/rheumatology/ker190.
  74. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7867–73. DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7867.
  75. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;27(1):67–71. DOI: 10.1007/s00296-006-0165-9.
  76. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1364–71. DOI: 10.1086/598331.
  77. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301(7):737–44. DOI: 10.1001/jama.2009.146.
  78. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013;pii:S1297–319X(13)00194-2. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
  79. Yun H, Xie F, Delzell ES, et al. Comparative risk of Herpes zoster among RA patients switching biologics in the U.S. care medical program. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):1179.
  80. Cohen SB, Fleischmann RM, Kremer JM, et al. Efficacy and safety analyses of tofacitinib from pooled phase 2, phase 3 and long-term extension rheumatoid arthritis studies: US compared with non-US population. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):192.
  81. Wendling D, Streit G, Toussirot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNF-alpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):540–3. DOI: 10.1016/j.jbspin.2007.10.011.
  82. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043–51. DOI: 10.1002/art.34468.
  83. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):72–4. DOI:10.1007/s10165-006-0530-2.
  84. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2009;48(15):1307–9. DOI: http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1926.
  85. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3191–5. DOI: 10.1002/art.27687.
  86. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):44–100. DOI: 10.1093/cid/cit684.
  87. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-TNF $\alpha$  and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013. DOI: 10.1002/acr.22246.
  88. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R2. DOI: 10.1186/ar4427.

# Социальное бремя ревматоидного артрита

Зинчук И.Ю.<sup>1</sup>, Амирджанова В.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Пфайзер»,  
Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия  
<sup>1</sup>123317, Москва,  
Пресненская  
набережная, 10С;  
<sup>2</sup>115522, Москва,  
Каширское шоссе, 34А

<sup>1</sup>ООО «Pfizer», Moscow,  
Russia;  
<sup>2</sup>Nasonova Research  
Institute of  
Rheumatology, Moscow,  
Russia  
<sup>1</sup>10С, Presnenskaya  
naberezhnaya, Moscow  
123317;  
<sup>2</sup>34А, Kashirskoe  
Shosse, Moscow  
115522

**Контакты:** Илья  
Юрьевич Зинчук;  
[Ilya.zinchuk@pfizer.com](mailto:Ilya.zinchuk@pfizer.com)

**Contact:** Ilya Zinchuk;  
[Ilya.zinchuk@pfizer.com](mailto:Ilya.zinchuk@pfizer.com)

Поступила 04.03.14

В статье представлен обзор данных по заболеваемости ревматоидным артритом, потере трудоспособности, инвалидизации и стоимости лечения пациентов, включая терапию генно-инженерными биологическими препаратами. **Ключевые слова:** ревматоидный артрит; актуальность; эпидемиология; социальное бремя; инвалидизация; потеря трудоспособности; качество жизни.

**Для ссылки:** Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):331–335.

## SOCIAL BURDEN OF RHEUMATOID ARTHRITIS

I.Yu. Zinchuk<sup>1</sup>, V.N. Amirdzhanova<sup>2</sup>

The paper reviews data on the incidence of rheumatoid arthritis, disability, and the cost of treatment, including therapy with biological agents.

**Key words:** rheumatoid arthritis; relevance; epidemiology; social burden; disability; quality of life.

**Reference:** Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):331–335.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-331-335>

Ревматоидный артрит (РА) — это системное воспалительное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани. Согласно статистическим данным, в мире РА страдает более 20 млн человек. [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, общее количество зарегистрированных больных с подтвержденным диагнозом РА в 2010 г. составило более 276,9 тыс. человек, а количество больных с впервые установленным диагнозом — 28 963 человека [2]. Однако, по данным многоцентровых исследований, официальное число зарегистрированных больных не отражает в полной мере картину распространенности РА, которая, по различным оценкам специалистов, составляет до 0,61–1% от общей численности населения. Таким образом, общее количество больных РА в Российской Федерации может превысить один миллион [3]. Это несоответствие объясняется довольно поздним обращением пациентов к врачу и трудностью постановки диагноза на начальных стадиях заболевания, особенно врачами первого звена, которые не имеют специальной подготовки по ревматологии. Ежегодно количество больных РА возрастает на 3–4%, а с учетом старения населения очевидно, что доля больных РА в общей численности населения Российской Федерации будет расти [2]. При этом до 50% больных становятся инвалидами в течение первых 5 лет от начала болезни. Относительно благоприятный прогноз с развитием стойкой ремиссии и сохранением трудоспособности отмечается не более чем в 5–6% случаев. Но даже на фоне продолжительной ремиссии может развиваться обострение заболевания с прогрессирующей деструкцией суставов и инвалидизацией пациентов [4].

Около 2/3 больных РА являются нетрудоспособными к 10-му году болезни, имеют выраженные функциональные нарушения и ограничения в повседневной жизни. Пик заболеваемости РА приходится на интервал от 30 до 45 лет, который совпадает с самым активным периодом трудовой деятельности.

По данным E. Da Silva и соавт. [5], больные РА требуют более значительных ресурсов системы здравоохранения, чем пациенты с другими ревматическими заболеваниями. Они нуждаются в более частом посещении врача, большем количестве лабораторных и других диагностических исследований, дорогостоящих лекарственных препаратах, частых госпитализациях, организации социальной помощи и ухода [5]. По оценкам F. Girard и соавт. [6], около 1/3 пациентов через 10 лет от начала заболевания нуждаются в хирургическом вмешательстве — эндопротезировании суставов, артроскопической синовэктомии, корригирующих операциях на кистях и стопах. В целом больные РА посещают врачей общего профиля по крайней мере в два раза чаще, чем пациенты без РА.

В Российской Федерации прямые затраты на лечение РА в основном обусловлены госпитализацией, в то время как косвенные в первую очередь связаны с инвалидизацией, потерей трудоспособности и досрочным выходом на пенсию. Так, женщины, страдающие РА, прекращают трудовую деятельность в среднем за 4,8 года до наступления пенсионного возраста, мужчины — за 9,5 года, а общая производительность труда в среднем снижается на 54,83% [7].

Оценка экономических потерь, связанных с РА, для пациентов моложе 65 лет в Европейском союзе (ЕС) была проведена D. Huscher и соавт. [8]. Они изучали прямые и косвенные затраты при наиболее часто встречающихся ревматических заболеваниях

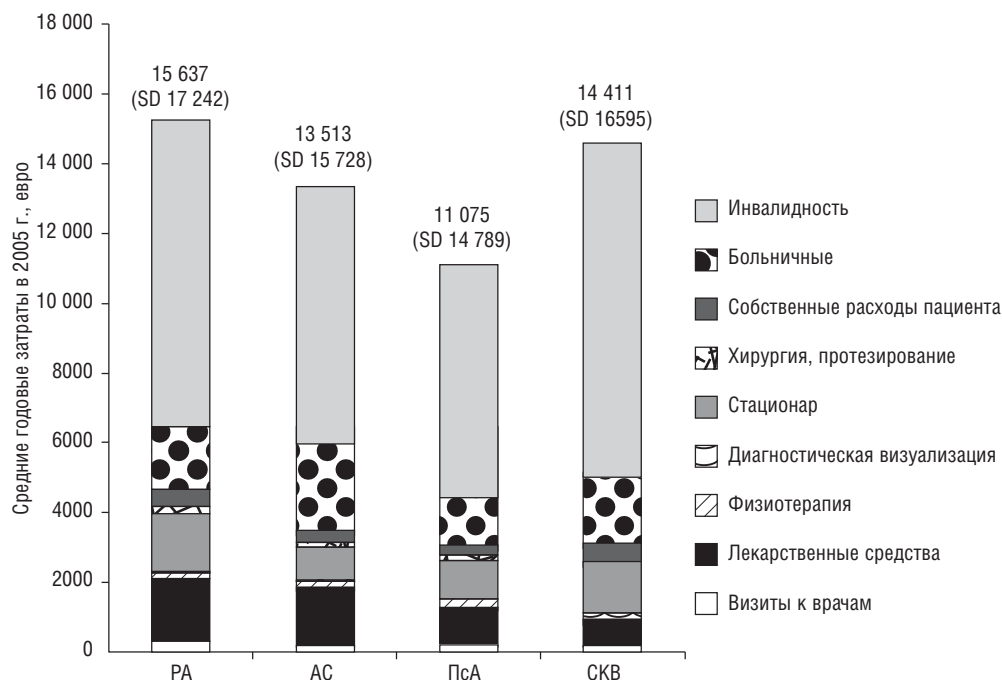


Рис 1. Структура экономических потерь, связанных с ревматическими заболеваниями, в Германии [8]

ях — анкилозирующем спондилите (АС), псориатическом артрите (PsA), РА и системной красной волчанке (СКВ). Было установлено, что РА является самым распространенным и дорогостоящим из них, средняя стоимость годового курса лечения пациента, страдающего РА, по оценкам авторов, составила 15 637 евро (рис. 1) [8, 9].

Пациенты с РА ограничены в своей способности эффективно работать, выдерживать нормальную продолжительность рабочего дня, теряя 2/3 трудоспособности в течение первого года заболевания [10]. Они не имеют возможности сохранить свое рабочее место, что наносит ущерб работодателям и системе социального обеспечения. Многие пациенты с РА вынуждены прекратить трудовую деятельность уже в первые 3–5 лет после постановки диагноза [4, 11] (см. таблицу).

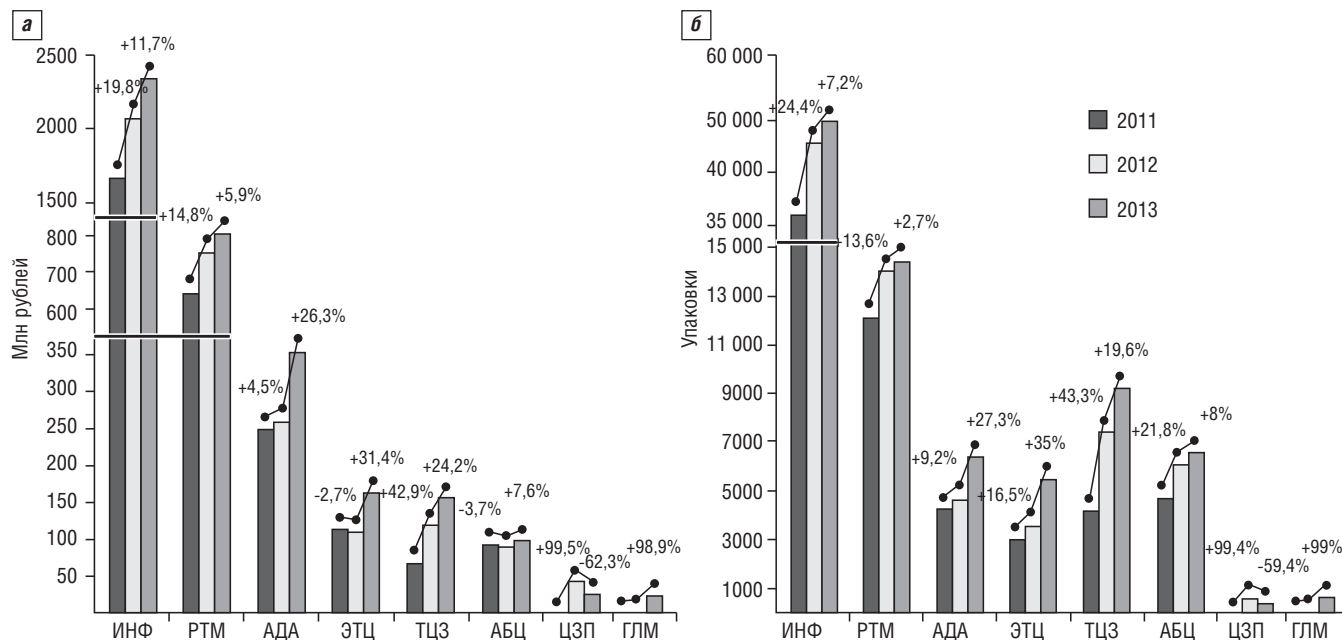
Аналогичные данные продемонстрированы в ходе отечественного одномоментного эпидемиологического исследования (Cross-sectional Epidemiological Study of Rheumatoid Arthritis Severity in Rheumatology Practice in Russia — RAISER), целью которого было изучение тяжести РА в российской популяции больных на основании данных ревматологической практики. В этой работе участвовали

врачи-ревматологи 30 ревматологических центров в 27 городах России. Анализировались данные 1504 больных с достоверным диагнозом РА, обратившихся к ревматологу поликлиники или находящихся на стационарном лечении. Более 68% пациентов с РА имели ограничения трудоспособности, при этом почти 2/3 из них были полностью нетрудоспособны. Причинами утраты трудоспособности в 83,4% случаев являлись рецидивирующее течение и недостаточная эффективность проводимой терапии. Средний возраст пациентов с ограниченной трудоспособностью составил  $47,5 \pm 12,3$  года, а полная утрата способности работать и обслуживать себя самостоятельно отмечалась к возрасту  $54,6 \pm 12,0$  года. При этом 22,7% пациентов сообщили о наличии финансовых проблем, заставляющих их обращаться за социальным пособием [19].

Другое отечественное исследование, посвященное оценке влияния клинических характеристик РА на производительность труда, показало, что по результатам опроса 137 больных РА. Лишь 43% из них имели оплачиваемую работу, у 28,5% причиной прекращения трудовой деятельности являлось частое обострение заболевания, и 13% пациентов были вынуждены перейти на сокращенный рабочий

#### Доля больных РА с ограниченной трудоспособностью по странам ЕС

Страна	Исследование	Определение ограниченной трудоспособности	Длительность заболевания, годы	Доля пациентов с ограниченной трудоспособностью, %
Великобритания	A. Young и соавт., 2002 [11]	Прекращение трудовой деятельности главным образом из-за РА	5,7	22
Германия	D. Hustcher и соавт. 2001 [8]	Полное прекращение трудовой деятельности	2,6	26
	W. Mau и соавт. 1996 [12]	Пенсия по нетрудоспособности	7	37
Швеция	K. Eberhardt и соавт., 1999 [13]	Пенсия по инвалидности	3	37
	E. Fex и соавт., 1998 [14]	Прекращение трудовой деятельности из-за РА	7,8	34
Скандинавия	G. Borg и соавт., 1991 [15]	Ранний уход на пенсию из-за РА	3	35
Нидерланды	D. Doeglas и соавт., 1995 [16]	Прекращение трудовой деятельности из-за РА	1,8	42
	J.M. Albers и соавт., 1999 [17]	Пенсия по нетрудоспособности	2,8	51
	A.M. Chorus и соавт., 2001 [18]	Прекращение трудовой деятельности из-за РА	11,9	33



**Рис. 2.** Объемы потребления ГИБП в денежном (а) и натуральном (б) выражении [26]. АДА – адалимумаб, ТЦЗ – тоцилизумаб, ГЛМ – голimumаб

день в течение первых двух лет после дебюта заболевания. В среднем было потеряно более 42% производительности труда, что означало утрату почти половины объема производства. Через три года после постановки диагноза статус инвалида в связи с РА имели 84 из 137 пациентов, при этом инвалидность I, II и III группы имели 3,6; 42,3 и 20,4% больных соответственно [7].

В целом же болезни костно-мышечной системы (БКМС) являются одной из основных причин временной нетрудоспособности в России (второе место по числу случаев и третье место по количеству дней нетрудоспособности). В 2003 г. уровень временной нетрудоспособности составил 8,1 случая, а средняя продолжительность – 124,7 дня на 100 работающих [20].

По мнению специалистов, в 70% случаев тяжесть воспалительных БКМС связана с несвоевременной или неправильной постановкой диагноза, которая задерживала получение пациентом активного лечения. Эксперты Европейской антиревматической лиги (EULAR) рекомендуют в целях снижения риска инвалидности начинать лечение РА как можно раньше. В течение первых 3 мес после появления первых симптомов всем пациентам должны быть назначены базисные противовоспалительные препараты (БПВП). При этом необходимы тщательный контроль за активностью заболевания и коррекция терапии до достижения основной цели – ремиссии или, по крайней мере, низкой активности заболевания [21]. В то же время данные отечественного исследования RAISER демонстрируют, что в России между появлением симптомов РА и началом лечения проходит около 2,7 года, в результате чего тяжесть заболевания в российской популяции пациентов выше чем в странах ЕС и Соединенных Штатах Америки [19]. Важность своевременного подавления активности заболевания с целью предотвращения развития функциональных расстройств у больных ранним РА также подтверждают результаты отечественного исследования РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Клиника, Активное Лечение), где наилучший контроль над заболеванием достигался

у пациентов, своевременно получавших адекватное лечение [22].

Прогрессирующий характер РА приводит к существенному ухудшению качества жизни пациентов, разрушению социальных связей и социальной изоляции больных. Н.И. Коршуновым и Е.В. Речкиной [23] выявлено ухудшение отношений в семье и формирование чувства ущербности в связи с РА у 24% пациенток.

Таким образом, РА ложится тяжелой экономической нагрузкой на систему национального здравоохранения. Расходы на каждого отдельного пациента на протяжении его жизни складываются в значительные экономические потери для общества в целом. Для борьбы с этим заболеванием необходимо долгосрочное и дорогостоящее лечение. Значительные достижения в лекарственной терапии ревматических заболеваний связаны с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Согласно экспертной оценке данная терапия показана 15% больных. Включение ГИБП в стратегию лечения РА позволяет снизить активность болезни, замедлить деструкцию суставов, а при раннем РА – добиться ремиссии заболевания у 60–70% пациентов. Однако высокая стоимость данного вида лечения ограничивает его доступность. Проведенный Р.М. Балабановой и соавт. [24] опрос в 32 ревматологических центрах России продемонстрировал, что ГИБП назначаются лишь 2,79% пациентов с РА. Только в трех центрах эти препараты получают 30–36% из наблюдающихся больных, в остальных же их доля составляет от 0,34 до 5%. При этом наиболее часто используемыми ГИБП являются инфликсимаб (ИНФ) и ритуксимаб (РТМ), в то время как врачи, при наличии необходимого уровня финансового обеспечения, считают нужным использовать широкий спектр ГИБП в среднем у 5,8% больных РА.

Согласно данным годового отчета аналитической компании DMS GROUP, в 2012 г. затраты на медикаменты для лечения БКМС в России составили 1,7% от общих затрат на дополнительное лекарственное обеспечение (около



28 млрд рублей). На протяжении последних 5 лет отмечается рост закупок ГИБП; так, по итогам 2012 г. затраты на ГИБП составили до 90% от общих расходов на приобретение противоревматических препаратов. Из года в год более 70% препаратов для лечения РА приобретается на средства из государственного бюджета, однако в последние годы также наблюдается увеличение закупок препаратов на личные средства граждан, при этом население закупает преимущественно недорогие БВП [25].

По данным «IMS Health», суммарный объем потребления ГИБП во всех секторах фармацевтического рынка России за 2012 г. составил 9,54 млрд рублей, или 229,8 тыс. упаковок, увеличившись относительно показателей предыдущего года на 22,9 и 24,6% соответственно, при этом наибольшая доля этих затрат приходится на ИНФ (21,73%) и РТМ (71,75%). В сравнении с предыдущими годами, в 2012 г. отмечался рост объемов закупок всех ГИБП, за исключением этанерцепта (ЭТЦ) и абатацепта (АБЦ), расходы на которые сократились на 2,67 и 3,68% соответственно, при этом объемы их потребления в натуральном выражении увеличились на 16,73 и 21,6% соответственно. В 2013 г. отмечено значительное сокращение объемов закупок ГИБП цертолизумаб пэгол (ЦЗП) как в денежном, так и в натуральном выражении, составившее 62,3 и 59,4% соответственно (рис. 2) [26].

Аналогичные данные по увеличению объемов потребления ГИБП демонстрируют результаты аукционных торгов за 2011 и 2012 гг., представленные аналитической программой «Курсор», при этом отмечается суммарное увеличение объема закупок ГИБП в натуральном выражении на 31,9% относительно показателей 2011 г. [27].

### Заключение

РА является самым распространенным и дорогостоящим ревматическим заболеванием, характеризующимся высокой частотой госпитализаций, инвалидизацией пациентов, утратой ими трудоспособности и досрочным выходом на пенсию. Для российского здравоохранения организация медицинской помощи больным РА связана с рядом проблем, в первую очередь с отсутствием своевременной диагностики и необходимого уровня лекарственного обеспечения. Данные факты, в свою очередь, ведут к усугублению тяжести заболевания, дополнительным издержкам системы здравоохранения и, зачастую, к снижению или полной утрате трудоспособности пациентов. Отсутствие полномасштабных эпидемиологических данных о распро-

страненности и тяжести данной нозологии в Российской Федерации также затрудняет оценку текущей ситуации организаторами здравоохранения.

Несмотря на стабильный, существенный рост объема продаж лекарственных средств, применяемых в лечении РА, объем ресурсов, выделяемых системой здравоохранения на борьбу с этим заболеванием, по-прежнему остается недостаточным. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для Российской Федерации достаточный уровень финансирования превышает текущий более чем в 3,5 раза [28]. В свою очередь, в 2008 г. системой здравоохранения ЕС на борьбу с РА было выделено более 24 млрд евро при численности населения 499,8 млн человек, что составляет более 48 евро на душу населения. Несмотря на стабильные высокие темпы закупок медикаментов, применяемых в лечении РА, даже с учетом наиболее оптимистичного прогноза, предполагаемое увеличение объема финансирования не будет достаточным с учетом роста цен и числа больных с данной нозологией. Все вышеизложенное указывает на необходимость формирования целевой государственной программы, предусматривающей улучшение качества диагностики РА и увеличение финансирования, направленного на лекарственную помощь больным ревматическими заболеваниями. Данные меры позволяют своевременно, на ранних стадиях заболевания, выявлять больных РА, сохранить их способность трудиться, снизить частоту и степень инвалидизации пациентов, поддержать их качество жизни. Своевременная диагностика и назначение адекватного лечения могут способствовать снижению тяжести заболевания и в целом ряде случаев позволяют достигать ремиссии, устраняя тем самым необходимость применения дорогостоящего лечения. В конечном итоге, учитывая опыт системы здравоохранения стран ЕС, дополнительные издержки на своевременную диагностику и назначение адекватного лечения могут обеспечить экономию бюджетных средств.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования, написании рукописи и несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Авторы не получали гонорар за публикации, лекции или гранты по теме исследования

### ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization, The Global Burden of Disease, 2004 Update. Accessed 13 March 2012. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf)
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):10–2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;52(3):10–2. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702>.
- Мясоедова СЕ, Лесняк ОМ, Меньшикова ЛВ. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологических исследований). Терапевтический архив. 2010;82(5):9–14. [Myasoedova SE, Lesnyak OM, Men'shikova LV. Prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to epidemiological researches). *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):9–14. (In Russ.)]
- Verstappen SM, Bijlsma JW, Verkleij H, et al.; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Overview of work disability in rheumatoid Arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun. 15;51(3):488–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20419>.
- Da Silva E, Doran MF, Crowson CS, et al. Declining use of orthopedic surgery in patients with RA? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis Rheum*. 2003;49(2):216–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10998>.
- Girard F, Guillemin F, Novella JL, et al. Health-care use by rheumatoid arthritis compared with non-arthritis subjects. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(2):167–75. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.2.167>.
7. Вакуленко ОЮ, Кричевская ОА, Горячев ДВ, Эрлес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):60–7. [Vakulenko OYu, Krachevskaya OA, Goryachev DV, Erdes ShF. Relationship of the clinical characteristics of rheumatoid arthritis to work capacity and efficiency. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;52(3):60–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-711>.
  8. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep.;65(9):1175–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.046367>.
  9. Kobelt G, Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis). *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;6(3):iii35–9.
  10. Bone and Joint Decade. European Action towards Better Musculoskeletal Health: A public health strategy to reduce the burden of musculoskeletal conditions. Lund: The Bone and Joint Decade, Department of Orthopedics, University Hospital; 2005
  11. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, et al. Which patients stop working because of RA. Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):335–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.4.335>.
  12. Mau W, Bornmann M, Weber H, et al. Prediction of permanent work disability in a follow-up study of early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using RECPAM. *Br J Rheumatol*. 1996 Jul;35(7):652–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.7.652>.
  13. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jönsson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum*. 1999;4(2):347–56. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199902\)42:2%3C347::AID-ANR18%3E3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199902)42:2%3C347::AID-ANR18%3E3.0.CO;2-P).
  14. Fex E, Larsson BM, Nived K, Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol*. 1998 Jan; 25(1):44–50.
  15. Borg G, Allander E, Berg E, et al. Auranofin treatment in early rheumatoid arthritis may postpone early retirement. Results from a 2-year double blind trial. *J Rheumatol*. 1991;18(17):1015–20.
  16. Doeglas D, Krol B, Guillemin F, et al. The assessment of functional status in rheumatoid arthritis: a cross-cultural, longitudinal comparison of the Health Assessment Questionnaire and the Groningen Activity Restriction Scale. *J Rheumatol*. 1995 Oct; 22(10):1834–43.
  17. Albers JM, Kuper NH, van Riel PL, et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38(5):423–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.5.423>.
  18. Chorus AM, Miedema HS, Wevers CW, van der Linden S. Work factors and behavioural coping in relation to withdrawal from the labour force in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1025–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.11.1025>.
  19. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). Научно-практическая ревматология. 2010;(1):50–60. [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: the severity of the disease in a Russian patient population: a cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(1):50–60. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1406>.
  20. Эрлес ШФ, Фоломеева ОМ. Проблема ревматических заболеваний в России. Русский медицинский журнал. 2004;12(20):1121–2. [Erdes ShF, Folomeeva OM. Problem of rheumatic diseases in Russia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(20):1121–2. (In Russ.)]
  21. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
  22. Ермакова ЮА. Влияние уровня активности на функциональный статус у пациентов с ранним ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы «РАДИКАЛ». Научно-практическая ревматология. Тезисы. 2013;51(Прил.):55–6. [Ermakova YuA. Influence of level of activity on the functional status at patients with early rheumatoid arthritis: results of 5 years' supervision within the Russian RADICAL program. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. Theses. 2013;51(Suppl.):55–6. (In Russ.)]
  23. Коршунов НИ, Речкина ЕВ. Ревматоидный артрит: болезнь и семья. Научно-практическая ревматология. Тезисы. 2013;51(Прил.):80–1. [Korshunov NI, Rechkina EV. Rheumatoid arthritis: illness and family. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. Theses. 2013;51(Suppl.):80–1. (In Russ.)]
  24. Балабанова РМ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ. Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):10–4. [Balabanova RM, Amirdzhanova VN, Nasonov EL. Use of genetically engineered biological drugs for rheumatoid arthritis in the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):10–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1286>.
  25. Фармацевтический рынок России. Итоги 2012 года: Аналитический обзор DSM Group. Доступ по ссылке: [http://www.dsm.ru/marketnews/1170\\_22.05.2013](http://www.dsm.ru/marketnews/1170_22.05.2013) [Farmatsevticheskii rynek Rossii. Itogi 2012 goda: Analiticheskii obzor DSM Group [Pharmaceutical market of Russia. Results of 2012: State-of-the-art review of DSM Group]. Available from: [http://www.dsm.ru/marketnews/1170\\_22.05.2013](http://www.dsm.ru/marketnews/1170_22.05.2013)]
  26. IMS Health Россия. Аналитический обзор потребления лекарственных средств на территории Российской Федерации. Доступно по ссылке: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth> [IMS Health Russia. Analiticheskii obzor potrebleniya lekarstvennykh sredstv na territorii Rossiiskoi Federatsii [The state-of-the-art review of consumption of medicines in the territory of the Russian Federation. Available from: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth>]
  27. Cursor: аналитический обзор тендерных закупок лекарственных средств на территории России по итогам 2012 года. Доступ по ссылке: <http://www.cursor-is.ru/ru/reports/Remedium.2012.pdf> [Cursor: analiticheskii obzor tendernykh zakupok lekarstvennykh sredstv na territorii Rossii po itogam 2012 goda [Cursor: the state-of-the-art review of tender purchases of medicines in the territory of Russia following the results of 2012]. Available from: <http://www.cursor-is.ru/ru/reports/Remedium.2012.pdf>]
  28. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». Доступно по ссылке: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/24202.html> [Prikaz Minzdrava Rossii ot 13.02.2013 № 66 «Ob utverzhdenii Strategii lekarstvennogo obespecheniya naseleniya Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda i plana ee realizatsii» [The order of Ministry of Health of Russia of 13.02.2013 № 66 «About the adoption of Strategy of provision of medicines of the population of the Russian Federation for the period till 2025 and the plan of its realization». Available from: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/24202.html>]

# Приверженность лечению больных остеопорозом в реальной клинической практике

Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Добровольская О.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Наталья Владимировна Торопцова; [torop@irramn.ru](mailto:torop@irramn.ru)

**Contact:** Natalia Toroptsova; [torop@irramn.ru](mailto:torop@irramn.ru)

Поступила 17.12.13

**Цель** — оценить частоту назначения противоостеопоретических препаратов в реальной клинической практике и приверженность пациентов лечению.

**Материал и методы.** Проанкетированы две группы пациенток: 1-я — 198 женщин с остеопорозом (ОП) и продолжительностью заболевания  $\geq 3$  лет, 2-я — 186 женщин старше 50 лет, перенесших малотравматичные переломы (МП) различных локализаций, которым проводилась оценка назначения терапии и приверженности лечению через 12 и 18 мес после перелома.

**Результаты.** В 1-й группе больных ОП 16% женщин принимали противоостеопоретическое лечение  $>3$  лет, 24% — 2–3 года, 38% — от 6 мес до 1 года, а 22% — так и не начали патогенетическую терапию. Приверженность лечению была достоверно выше среди тех, кто наблюдался в специализированном Центре профилактики ОП. Во 2-й группе больных после МП 56% лиц получали терапию, а 44% — нет, что в половине случаев было связано с отсутствием рекомендаций врача первичного звена. В течение первого года после МП лечение получали 24%, а к 18-му месяцу — лишь 19% женщин. В 89% случаев оно было рекомендовано специалистами Центра профилактики ОП и лишь в 11% — врачами первичного звена. У 9% пациентов в течение года произошел повторный перелом, среди них никто не получал патогенетического лечения. Анкетирование пациентов с ОП показало, что они в 65% случаев предпочитают не ежедневный, а более редкий прием препаратов. В то же время не было выявлено преимуществ какого-то одного способа введения препаратов.

**Заключение.** У пациентов с ОП отмечается низкая частота приема патогенетического лечения, особенно у наблюдавшихся в районных поликлиниках, что связано как с отсутствием назначения противоостеопоретического лечения врачами, так и с неадекватной приверженностью пациентов терапии. Для улучшения качества медицинской помощи больным ОП необходимы как мотивация пациентов к длительному лечению, так и образовательные программы по ОП среди врачей первичного звена.

**Ключевые слова:** остеопороз; остеопоретические переломы; приверженность лечению.

**Для ссылки:** Торопцова НВ, Никитинская ОА, Добровольская ОВ. Приверженность лечению больных остеопорозом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):336–341.

## TREATMENT ADHERENCE IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS IN DAILY CLINICAL PRACTICE

Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Dobrovolskaya O.V.

**Objective:** to estimate the frequency of use of antiosteoporotic drugs in daily clinical practice and treatment adherence in patients.

**Subjects and methods.** Questionnaires were used to interview two patient groups: 1) 198 women with osteoporosis (OP) with duration  $\geq 3$  years; 2) 186 women over 50 years of age who had sustained low-trauma fractures (LTF) at different sites and undergone assessments of therapy prescription and adherence 12 and 18 months after fracture.

**Results.** In Group 1 patients with OP, 16, 24, and 38% of the women took antiosteoporotic treatment for  $>3$ , 2–3, and 6 months to 1 year, respectively; and 22% did not start pathogenetic therapy. Treatment adherence was significantly higher among those who were followed at the specialized OP Center. In Group 2, 56% of the patients had received therapy following LTF and 44% had not, which was due to the absence of primary care physicians' recommendations in half of the cases. 24% were treated after LTF within the first year and only 19% of the women were at 18 months. Treatment was recommended by the specialists of the OP Center in 89% of the cases and by primary care physicians in 11%. Within a year, repeated fracture occurred in 9% of the patients; among them none received pathogenetic treatment. A questionnaire survey of the patients indicated that they preferred to use drugs more rarely rather than every day. At the same time no advantages of any one route of drug administration were found.

**Conclusion.** There is a low frequency of using pathogenetic treatment in patients with OP, particularly in those who are followed up in the district outpatient departments, which is due to both the absence of physicians' prescription of antiosteoporotic drugs and inadequate treatment adherence in patients. Both patient motivation to long-term treatment and OP education programs among primary care physicians are needed to improve the quality of medical care to osteoporotic patients.

**Key words:** osteoporosis, osteoporotic fractures, treatment adherence.

**Reference:** Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Dobrovolskaya OV. Treatment adherence in patients with osteoporosis in daily clinical practice. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):336–341.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-336-341>

В течение последних 20 лет были достигнуты большие успехи в распространении знаний об остеопорозе (ОП), его диагностике и лечении. Так, в России отмечается рост показателей распространенности и первичной заболеваемости ОП, что говорит о лучшей его диагностике. Это связано, в первую очередь,

с увеличением количества костных денситометров, позволяющих уже на раннем этапе выявить снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). За период с 1999 по 2011 г. выявляемость ОП в стране увеличилась в 4,5 раза. Так, по данным Минздрава России, в 2011 г. было зарегистрировано 142 645 боль-



ных ОП, при этом впервые в жизни заболевание выявлено у 24 982 человек [1]. В то же время, основываясь на эпидемиологических данных, можно предположить, что в реальности распространенность ОП во много раз выше. Это связано с тем, что пациенты очень часто не обращаются к врачу до тех пор, пока не появятся осложнения — переломы, которые имеют свой шифр для кодирования по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Кроме того, отмечается достаточно низкий уровень знаний по проблеме ОП среди населения, что ведет к малой обращаемости людей в лечебные учреждения с целью раннего выявления, лечения и профилактики данного заболевания. При ОП нет характерной клинической картины, кроме уже развившихся переломов, в связи с этим знание и учет факторов риска при диагностике, организации профилактики ОП и определении тактики ведения пациента приобретают особое значение.

Проведенная в 2005–2007 гг. программа под кодовым названием «Остеоденситометрия» была направлена на оценку уровня выявления ОП в учреждениях здравоохранения Москвы у пациенток 50 лет и старше, имеющих как минимум один фактор риска развития ОП. Среди 3870 женщин, прошедших денситометрическое обследование, ОП по критериям ВОЗ был диагностирован у 32%, а остеопения — у 35% обследованных. Только 1/3 обследованных были проконсультированы повторно, из них 20% — с нормальной МПКТ. Таким образом, более половины пациенток, которые нуждались в профилактике и лечении, не обратились к врачу и им не была назначена противоостеопоретическая терапия.

Основной целью лечения ОП является снижение риска переломов, причем эффект патогенетических препаратов развивается только в случае длительного их применения. В настоящее время для лечения ОП применяются лекарственные средства с доказанным в ходе клинических исследований противопереломным действием, но полноценный эффект этих препаратов зависит от тщательности соблюдения рекомендаций по их приему. Известно, что ОП входит в один ряд со многими другими хроническими заболеваниями, для которых недостаточное выполнение рекомендаций по лечению или преждевременное его прерывание является «мировой проблемой огромной значимости». В отчете ВОЗ, посвященном лечению хронических заболеваний, указано, что пациенты тщательно выполняют врачебные рекомендации в течение длительного времени не более чем в 50% случаев даже при таких заболеваниях, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и эпилепсия [2]. Выполнение назначенной терапии при лечении хронического, обычно бессимптомно протекающего ОП согласуется с данными о низком уровне выполнения назначений врача при других хронических заболеваниях. По данным разных авторов, отмечается низкая приверженность терапии (от 2 до 35%) и в проспективных наблюдениях за больными, перенесшими остеопоретический перелом [3–5]. Плохая приверженность лечению, снижая эффективность противоостеопоретических препаратов, сводит к минимуму все усилия, направленные на профилактику связанных с ОП переломов. Например, в исследовании, проведенном J.R. Curtis и соавт. [6], было продемонстрировано, что у больных, принимавших <50% рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с пациентами, комплаентность у которых достигала 90%, риск переломов возрастал на 40%.

**Целью** нашего исследования была оценка частоты назначения противоостеопоретических препаратов в реальной клинической практике и приверженности пациентов лечению.

### Материал и методы

В исследование включены две группы больных ОП: 1-я группа — 198 женщин (средний возраст  $65 \pm 9$  лет), которые были проконсультированы в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН в 2008–2009 гг. Анкетирование проводилось однократно в 2012–2013 гг. с использованием специально разработанного для данного исследования опросника, в который были включены вопросы, позволяющие получить информацию, касающуюся социально-демографических показателей, наличия сопутствующих заболеваний, количества принимаемых лекарственных препаратов в течение месяца до консультации и регулярности их приема, а также вопросы по лечению ОП и предпочтениям пациентов. Во 2-ю группу вошли 186 женщин (средний возраст  $66 \pm 8$  лет), перенесших МП, произошедший при падении с высоты собственного роста или спонτανный, в возрасте 50 лет и старше. Их первичное анкетирование проводилось в течение первых 2 нед после перелома в травматологических отделениях ГКБ №13, 7 и 79 с использованием унифицированных опросников для сбора социально-демографической информации в рамках международного исследования ICUROS. Оценка назначения противоостеопоретической терапии и приверженности лечению осуществлялась через 12 и 18 мес после перелома. В исследование не включали пациентов, у которых было подозрение на патологический перелом, связанный с тяжелым хроническим заболеванием (например, онкологическое заболевание с метастазами в кости или первичная опухоль костей, тяжелая патология почек с развитием почечной остеодистрофии и др.). Все пациенты подписали информированное согласие на обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры дескриптивной статистики, параметрические и непараметрические методы сравнения.

### Результаты

В 1-й группе больных продолжительность заболевания была 3 года и более (в среднем  $5,0 \pm 1,5$  года) после постановки диагноза. В этой группе 31 (16%) женщина начала противоостеопоретическое лечение 3 года и более, 47 (24%) — от 2 до 3 лет, 76 (38%) — 1 год и менее, а 44 (22%) — так и не начали патогенетическую терапию (рис. 1). Данные по продолжительности лечения в зависимости от длительности заболевания представлены на рис. 2. Не наблюдалось статистически достоверных различий по длительности приема патогенетических препаратов в зависимости от времени постановки диагноза.

Приверженность лечению противоостеопоретическими препаратами различалась в зависимости от того, наблюдались ли пациентки в специализированном Центре профилактики ОП ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН ( $n=105$ ) или в основном посещали врача в районной поликлинике по месту жительства ( $n=93$ ).

Так, в первой подгруппе >3 лет принимали препараты 26 (25%), 2–3 года — 40 (38%), 1 год — 21 (20%) опро-



шенных, не начинали лечиться – 18 (17%) женщин. Среди лиц, так и не начавших прием патогенетических препаратов, отмечалось более редкое посещение Центра по сравнению с теми, кто принимал препараты ( $4 \pm 2,4$  и  $2 \pm 0,7$  раза за период наблюдения соответственно;  $p < 0,01$ ). Женщины, наблюдавшиеся в Центре, достовер-

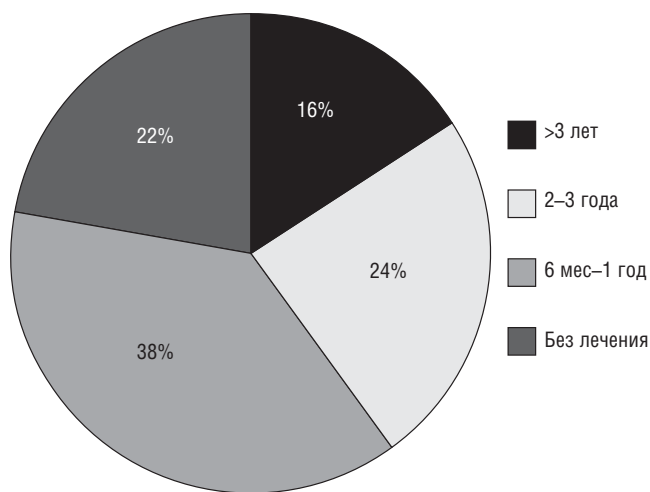


Рис. 1. Продолжительность лечения патогенетическими препаратами больных с постменопаузальным ОП в исследуемой выборке

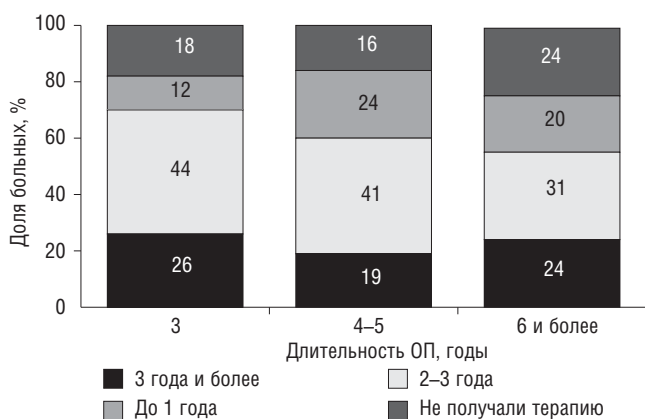


Рис. 2. Продолжительность лечения в зависимости от длительности ОП

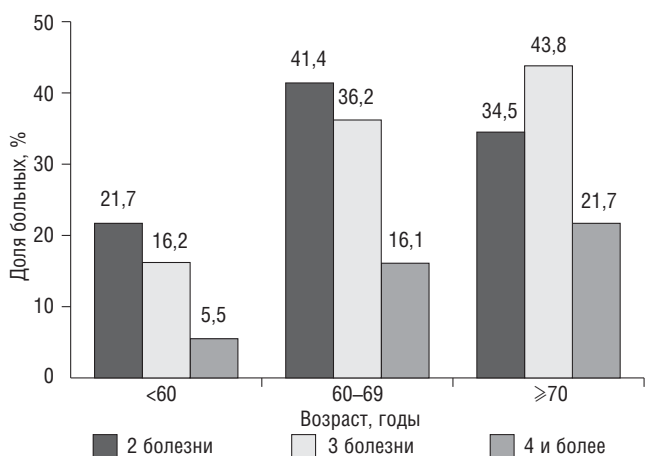


Рис. 3. Частота сопутствующих заболеваний у женщин 50 лет и старше с ОП

но чаще принимали противоостеопоретические препараты, чем те, которые в основном наблюдались в поликлиниках по месту жительства: во второй подгруппе  $>3$  лет получали лечение лишь 5 (5%) женщин, 2–3 года – 7 (8%),  $\leq 1$  года – 55 (59%), а никогда не получали патогенетическую терапию 26 (28%) опрошенных ( $p < 0,01$ ). Среди всех лиц, не получавших патогенетического лечения, большинство пациенток (78%) не являлись льготной категорией граждан, имеющих право на бесплатное получение лекарственных средств.

Среднее количество проведенных денситометрических обследований составило  $4,4 \pm 1,8$  в 1-й и  $3,1 \pm 1,2$  во 2-й группе ( $p < 0,001$ ), при этом во 2-й группе в 32% случаев проводилось исследование только костей периферического скелета.

Анализ сопутствующих заболеваний у всех женщин 1-й группы показал, что их количество росло с увеличением возраста анкетированных лиц (рис. 3). Среди коморбидной патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь), на втором месте были заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический колит и, значительно реже, язвенная болезнь и хронический холецистит), на третьем – заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, ревматоидный артрит), на четвертом – эндокринные заболевания (аутоиммунный тиреозит, узловой зоб, сахарный диабет 2-го типа). Не было выявлено ассоциации между количеством сопутствующих заболеваний и приверженностью лечению противоостеопоретическими препаратами в обеих подгруппах 1-й группы.

Кроме того, у всех женщин 1-й группы оценивались количество таблеток в день, которые они принимали в течение месяца до анкетирования, и пропуск приема любых препаратов, получаемых по поводу всех сопутствующих заболеваний. Не было терапии у 30 (15%) лиц, принимали 1–2 таблетки – 32 (16%), 3–4 таблетки – 48 (24%), 5–6 таблеток – 38 (19%), 7–8 таблеток – 26 (13%), 9–10 таблеток – 18 (9%), 11 и более препаратов – 8 (4%) опрошенных. 33% женщин, которые принимали медикаменты, сообщили, что они следовали всем рекомендациям врачей и не пропускали прием препаратов. В то же время 67% опрошенных часто пропускали один или несколько приемов таблеток в день, а в некоторых случаях даже вообще их отменяли. Анализ предпочтений по режиму дозирования показал, что 30% женщин удобно было бы принимать препараты ежедневно, 65% предпочитали более редкий их прием, а для 5% кратность приема не имела значения. Кроме того, не было выявлено преимуществ для какого-то одного способа введения препаратов: так, среди тех, кто высказал предпочтения (75% опрошенных), 53% выбрали пероральный прием, а 47% – парентеральную форму введения. Для 60% опрошенных лиц было важным, чтобы препарат был в льготном списке, для 45% – чтобы он был дешевым. Однако 29% женщин отметили, что назначаемый препарат не должен быть дешевым.

Во 2-й группе опрос через 1 год после МП показал, что 105 (56%) пациентов получали фармакологические препараты, причем 76 (73%) из них принимали только препараты кальция и витамина D, 9 (8%) – калцитонин, 15 (14%) – бисфосфонаты и 5 (5%) – стронция ранелат. В то

же время 81 (44%) человек вообще не начали принимать противоостеопоретические препараты.

На вопрос о причине отсутствия лечения были получены следующие ответы: «не было рекомендаций от травматолога или врача поликлиники» – 49%, «не хочу принимать лекарства» – 19%, «назначенных лекарств нет в льготном списке» – 12%, «нет денег на лечение» – 14%, затруднились определить причину 6% опрошенных.

Среди лиц, получавших терапию, только 44 женщины принимали противоостеопоретические препараты в течение всего года наблюдения, что составило 24% от всех анкетированных лиц, перенесших МП. 19 (10%) пациенток – начали и прервали лечение в течение первых 4 мес после перелома, а 42 (23%) начали лечение через 4 мес и позже (в среднем через 6 мес). В 89% случаев лечение ОП было рекомендовано специалистами Центра профилактики ОП и только у 11% больных – врачами первичного звена здравоохранения (травмпункта или поликлиники по месту жительства). К 18-му месяцу наблюдения лечение получали лишь 35 (19%) пациенток (32% от проконсультированных в Центре), из них уже 86% принимали патогенетическую терапию: 21 (60%) – бисфосфонаты и 9 (26%) – стронция ранелат. Среди наблюдавшихся в районных поликлиниках никто не продолжил лечения через год после перелома.

В течение года после МП денситометрия была проведена у 96 пациенток. Еще 15 человек представили результаты денситометрии, проведенной до перелома. Частота сниженной МПКТ в различных областях измерения у пациентов с МП представлена на рис. 4. Среди пациентов с ОП, диагностированным по критериям ВОЗ (имелся протокол денситометрического исследования), 78% лиц получали противоостеопоретическую терапию, в то же время среди людей с перенесенным МП, но без денситометрического обследования и подтверждения диагноза, лечение получали лишь 32% ( $p < 0,0001$ ; рис. 5).

В течение первого года наблюдения 17 (9%) женщин перенесли повторные переломы, в том числе у 3 из них произошел перелом контралатеральной шейки бедра. Обращает на себя внимание, что практически все повторные переломы произошли у лиц, не получавших никакой противоостеопоретической терапии или принимавших препараты кальция и витамина D, и только в одном случае пациентка принимала базисный препарат – кальцитонин – в течение 2 мес после перелома позвоночника (см. таблицу).

### Обсуждение

Полученные нами результаты подтвердили низкую приверженность лечению пациентов, страдающих ОП. Так, только от 5 до 25% больных с длительностью заболевания в среднем 5 лет получали терапию 3 года и более, что в большей мере зависело от того, проходит ли лечение под контролем врача с плановыми посещениями специализированного Центра. При этом комплаентность была выше при более частых визитах к врачу ( $p < 0,01$ ). Среди пациентов, длительно наблюдавшихся в районных поликлиниках, чаще не получали лечение лица, не относившиеся к льготной категории граждан, – они редко посещали врача и им реже проводилась контрольная денситометрия.

Еще одной проблемой, обсуждаемой многими авторами, является недостаточная диагностика ОП у лиц с МП

[7–10]. В этих проспективных наблюдениях частота проведения денситометрии у лиц с МП составляла от 9 до 15%, причем во время госпитального лечения по поводу переломов этот показатель не превышал 5%. Относительно высокая частота (56%) выполнения денситометрии после МП в нашем исследовании связана с тем, что все анкетированные во время госпитализации лица приглашались на обследование в специализированный Центр профилактики ОП. Только 2 (~1%) пациентам была проведена диагностика ОП в медицинских учреждениях по месту жительства. Непосредственно в стационарах, где находились пациенты сразу после МП, денситометрия не проводилась, и при выписке она не была рекомендована ни одному из анкетированных лиц.

Частота назначения патогенетических противоостеопоретических препаратов, по данным разных исследователей, варьирует в широких пределах, но не превы-

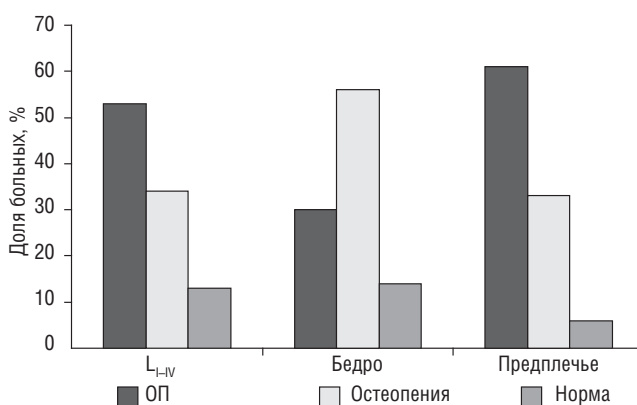


Рис. 4. Частота сниженной МПКТ в различных областях измерения у пациентов с малотравматичными переломами

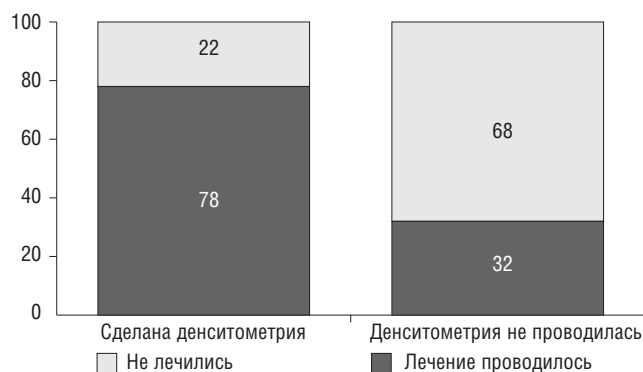


Рис. 5. Частота лечения ОП (%) в зависимости от проведения денситометрии

Тип первого перелома	Перенесли перелом	Не получали терапию/ принимали только препараты кальция или D <sub>3</sub>
Позвонок	6 (15)	4/2*
Проксимальный отдел бедра	5 (11)	4/1
Шейка плеча	5 (11)	5/0
Дистальный отдел голени	1 (2)	1/0

Примечание. \* – кальцитонин в течение 2 мес после первого перелома.

шает 40% в случаях наблюдений без дополнительных вмешательств со стороны исследователей в работу медиков системы общественного здравоохранения [3, 7, 11, 12]. Все авторы отмечали, что врачи первичного звена редко рекомендовали препараты для лечения ОП. В нашем исследовании ни одна из анкетированных женщин с МП не получила рекомендаций по данному виду терапии при выписке из стационара, где они находились сразу после перелома. В дальнейшем пациентки преимущественно наблюдались у травматологов и врачей поликлиники, но только 11% лиц с МП получали лечение по поводу ОП по месту жительства. В большинстве случаев (89%) терапия была назначена специалистами Центра профилактики ОП.

В проспективных наблюдениях за больными, перенесшими МП, приверженность противоостеопоретической терапии составляла от 2 до 35% [3–5]. При этом в некоторых наблюдениях с запланированным вмешательством (телефонные контакты, дополнительные консультации и программы обучения пациентов и врачей общей практики) приверженность лечению значимо повышалась, в отдельных случаях до 80%. Наиболее дисциплинированными в отношении предписываемой терапии были пациенты с МП, включенные в длительные клинические наблюдения с регулярными контактами с врачами-исследователями. В подобных случаях приверженность лечению достигала 86% [7, 13, 14]. Однако в исследовании A.D.-H. Shu и соавт. [4], например, такой зависимости не было выявлено: средний срок до прерывания терапии в группе с запланированным вмешательством составил 85 дней, а в контрольной группе – 79 дней. В нашем исследовании приверженность терапии патогенетическими препаратами через год после перелома у пациентов, наблюдавшихся по месту жительства, стремилась к нулю, так как в рекомендациях врачей не делался акцент на необходимость длительного лечения, нечетко оговаривались инструкции по приему препаратов, в связи с чем терапия прерывалась и из-за развития нежелательных реакций, которых можно было бы избежать.

Отсутствие лечения или преждевременное его прекращение уменьшает потенциальные терапевтические преимущества для пациента. Среди лиц, включенных в наше наблюдение, в течение первого года после МП 17 (9%) человек перенесли повторные переломы, в том числе у 3 больных произошел перелом контралатеральной шейки бедра. Необходимо отметить, что практически все повторные переломы произошли у лиц с отсутствием противоостеопоретической терапии или принимавших только препараты кальция и витамина D, что не может быть достаточным для лечения осложненного ОП. Только в одном случае повторного МП пациентка принимала базисный препарат – кальцитонин – курсами, что явно было недостаточно для вторичной профилактики последующих переломов.

Две трети опрошенных нами лиц предпочитали не ежедневный, а более редкий прием препаратов, в то же время среди способов введения предпочтений не было выявлено: 53% выбрали пероральный прием, а 47% – парентеральную форму введения. Наши данные согласуются с результатами, полученными в других исследованиях, которые показали, что более 80% пациентов предпочитают прием препаратов один раз в неделю по сравнению с ежедневным приемом, а при сравнении еженедельного и еже-

месячного – более 70% больных выбрали прием один раз в месяц при необходимости длительного лечения [15–17]. При уменьшении частоты приема противоостеопоретических препаратов увеличивалась приверженность больных терапии, но, тем не менее, показатели ее оставались все же недостаточными. Так, приверженность на фоне приема ибандроната один раз в месяц составила лишь 56,6% к 9-му месяцу терапии, однако этот показатель был на 47% выше, чем у больных, получавших алендронат один раз в неделю [18]. Последние данные, представленные P. Nadji и соавт. [19], продемонстрировали лучшую приверженность лечению среди больных, получавших внутривенно ибандронат, по сравнению с пероральным приемом алендроната. В группе ибандроната отмечались достоверно более значимое уменьшение приема анальгетиков пациентами и увеличение числа больных с отсутствием ограничения подвижности по сравнению с группой алендроната.

Анализ фармацевтического рынка за 2012 г. показал, что если бы препараты для лечения ОП принимались со 100% комплаентностью, то лечение могли получить 80 820 пациентов, хотя по данным официальной статистики в 2011 г. диагноз был зафиксирован у 142 645 человек, т. е. гипотетически терапию получали только 57% всех больных, нуждающихся в лечении. При этом по количеству проданных упаковок различных лекарственных препаратов можно предположить, что 34% пациентов получали ибандронат (пероральные таблетки для приема один раз в месяц или в виде внутривенных инъекций один раз в 3 мес), в то время как стронция ранелат, принимаемый ежедневно, – только 12%. Представленный Е.А. Пядушкиной и соавт. [20] сравнительный фармакоэкономический анализ применения ибандроната с целью профилактики переломов у больных с постменопаузальным ОП продемонстрировал, что среди пероральных препаратов ибандронат является более экономически выгодным по сравнению со стронция ранелатом и алендронатом: разница в затратах на лечение составила 7334 и 7090 рублей на одного пациента в год соответственно в пользу ибандроната.

### Заключение

Наше исследование показало, что у пациентов с ОП отмечается низкая частота приема патогенетического лечения, особенно у наблюдавшихся в районных поликлиниках, что связано как с отсутствием назначения противоостеопоретического лечения врачами, так и с неадекватной приверженностью пациентов терапии. Для улучшения качества медицинской помощи больным ОП с целью профилактики переломов необходимо не только проведение школ для пациентов с целью их мотивации к длительному лечению, но и образовательных программ по ОП среди врачей первичного звена.

### 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

- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 году. Статистические материалы. Москва: ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ; 2012; Ч. 4: С.135–7. [*Obshchaya zaboлеваemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2011 godu. Statisticheskie materialy.*] [The general incidence of adult population of Russia in 2011. Statistical materials.] Moscow: FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya» MZ RF; 2012; Pt 4: P.135–7.]
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
- Jennings LA, Auerbach AD, Maselli J, et al. Missed opportunities for osteoporosis treatment in patients hospitalized for hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(4):650–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02769.x>.
- Shu AD-H, Stedman MR, Polinski JM, et al. Adherence to osteoporosis medications after patient and physician brief education: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Manag Care.* 2009;15(7):417–24.
- Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 Oct;90(10):2142–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.G.00864>.
- Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res.* 2008;23(9):1435–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080418>.
- Simonelli C, Chen YT, Morancey J, et al. Evaluation and management of osteoporosis following hospitalization for low-impact fracture. *J Gen Intern Med.* 2003 Jan;18(1):17–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2003.20387.x>.
- Schurink M, Hegeman JH, Kreeftenberg HG, Ten Duis HJ. Follow-up for osteoporosis in older patients three years after a fracture. *Neth J Med.* 2007;65(2):71–4.
- Astrand J, Thorngren KG, Tagil M. One fracture is enough! Experience with a prospective and consecutive osteoporosis screening program with 239 fracture patients. *Acta Orthop.* 2006;77(1):3–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17453670610045623>.
- Follin SL, Black JN, McDermott MT. Lack of diagnosis and treatment of osteoporosis in men and women after hip fracture. *Pharmacotherapy.* 2003 Feb;23(2):190–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.23.2.190.32090>.
- Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, et al. Low rates of treatment in postmenopausal women with a history of low trauma fractures: results of audit in a Fracture Liaison Service. *QJM.* 2010;103(1):33–40. DOI: 10.1093/qjmed/hcp154. Epub 2009 Oct 28.
- Roerholt C, Eiken P, Abrahamsen B. Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):299–307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0651-x>.
- Astrand J, Thorngren K-G, Tgill M, Ekesson K. 3-year follow-up of 215 fracture patients from a prospective and consecutive osteoporosis screening program – Fracture patients care! *Acta Orthop.* 2008;79(3):404–9.
- Kuo I, Ong C, Simmons L, et al. Successful direct intervention for osteoporosis in patients with minimal trauma fractures. *Osteoporosis Int.* 2007;18(12):1633–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0418-9>.
- Kendler D, Kung AW, Fuleihan Gel-H, et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas.* 2004;48(3):243–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.12.012>.
- Cramer J, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(9):1453–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079905X61875>.
- Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin.* 2005;21(12):1895–903. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079905X74862>.
- Cooper A, Drake J, Brankin E; PERSIST investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):896–905. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x>. Epub 2006 Jun 19.
- Hadji P, Felsenberg D, Amling M, et al. The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Jan;25(1):339–47. DOI: 10.1007/s00198-013-2515-2. Epub 2013 Oct 3.
- Пядушкина ЕА, Герасимова КВ, Горяинов СВ и др. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата Бонвива® (ибандронат) с целью профилактики переломов при постменопаузальном остеопорозе. Современная ревматология. 2012;(4):89–96. [Pyadushkina EA, Gerasimova KV, Goryainov SV, et al. Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of Bonviva® (ibandronat) to prevent fractures in postmenopausal osteoporosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology.* 2012;(4):89–96. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-771>.



# Опыт использования препарата «Кармолис» (гель для наружного применения) у пациентов с гонартрозом

Заводовский Б.В., Мозговая Е.Э., Ахвердян Ю.Р., Зборовская И.А.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» РАМН, Волгоград, Россия 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 76

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, Russia 76, Zemlyachka St., Volgograd 400138

Контакты: Елена Эдуардовна Мозговая; nauka@pebma.ru

Contact: Elena Mozgovaya; nauka@pebma.ru

Поступила 31.01.14

**Цель** — оценить эффективность, переносимость и безопасность препарата «Кармолис» (гель для наружного применения) у пациентов с гонартрозом.

**Материал и методы.** В исследование включены 60 больных с остеоартрозом (ОА) коленного сустава (гонартрозом), которые были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы (n=40) помимо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) получали местно «Кармолис» (гель для наружного применения). Пациенты 2-й (контрольной) группы (n=20) получали только НПВП. Продолжительность лечения составила 2 нед. В обеих группах эффективность терапии оценивалась по динамике индекса WOMAC, интенсивности боли в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также оценивались активность заболевания врачом и пациентом (шкала Likert), наличие локальной припухлости и гипертермии пораженного сустава, эффективность лечения, суточная потребность в НПВП.

**Результаты.** В результате проведенного лечения в обеих группах больных была получена положительная динамика клинического состояния. На фоне комплексной терапии, включавшей гель «Кармолис», наблюдалось большее, чем в контрольной группе, снижение боли по индексу WOMAC, боли при движении и в покое (по ВАШ). К моменту завершения исследования значительное улучшение и улучшение по мнению врачей было отмечено у 38 (95%) больных, использовавших «Кармолис», что совпало с результатами самооценки пациентов. На фоне применения «Кармолиса» у 18 (45%) пациентов удалось снизить исходную дозу НПВП. Неблагоприятные реакции встречались редко и не требовали отмены терапии.

**Заключение.** Препарат «Кармолис» (гель для наружного применения) эффективен для купирования клинической симптоматики у больных с гонартрозом, обладает хорошей переносимостью и безопасностью, что позволяет рекомендовать его для использования в комплексном лечении остеоартроза коленного сустава.

**Ключевые слова:** гонартроз; терапия; гель «Кармолис».

**Для ссылки:** Заводовский БВ, Мозговая ЕЭ, Ахвердян ЮР, Зборовская ИА. Опыт использования препарата «Кармолис» (гель для наружного применения) у пациентов с гонартрозом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):342–346.

## EXPERIENCE IN USING CARMOLIS TOPICAL GEL IN PATIENTS WITH GONARTHROSIS

Zavodovsky B.V., Mozgovaya E.E., Akhverdyan Yu.R., Zborovskaya I.A.

**Objective:** to evaluate the efficacy, tolerance, and safety of Carmolis topical gel in patients with gonarthrosis.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 60 patients with knee osteoarthritis (OA) who were divided into two groups: 1) 40 patients received Carmolis topical gel in addition to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); 2) 20 patients took NSAIDs only (a control group). The treatment duration was 2 weeks. In both groups, therapeutic effectiveness was evaluated from changes in the WOMAC index, pain intensity at rest and during movement by the visual analog scale (VAS). The disease activity was also assessed by a physician and a patient (a Likert scale), local swelling and hyperthermia of the affected joint, the efficiency of treatment, and daily needs for NSAIDs were determined.

**Results.** The performed treatment in both patient groups showed positive clinical changes. Combination therapy involving Carmolis gel displayed greater reductions in WOMAC pain and resting and movement pain than in the control group (as assessed by VAS). On completion of the investigation, considerable improvement was, in the physicians' opinion, noted in 38 (95%) patients using Carmolis, which coincided with self-evaluations of the patients. During Carmolis application, the starting dose of NSAIDs could be reduced in 18 (45%) patients. Adverse reactions occurred infrequently and required no therapy discontinuation.

**Conclusion.** Carmolis topical gel is effective in relieving clinical symptoms in patients with gonarthrosis, well tolerated, and safe, which can recommend its use in the combination treatment of knee OA.

**Key words:** gonarthrosis; therapy; Karmolis gel.

**Reference:** Zavodovsky BV, Mozgovaya EE, Akhverdyan YuR, Zborovskaya IA. Experience in using Carmolis topical gel in patients with gonarthrosis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3)342–346.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-342-346>

Остеоартроз (ОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками. Помимо гиалинового хряща, при ОА патологически изменяются и другие ткани сустава: синовиальная оболочка, субхондральная кость, суставная капсула, внутрисуставные связки и мышцы [1]. За последние годы отношение к данному заболеванию

как к дегенеративно-дистрофическому претерпело существенные изменения, уступив место представлениям об участии в его патогенезе фенотипически измененных хондроцитов, синовиального воспаления, процессов, протекающих в субхондральной кости. В поддержании хронического воспалительного процесса в суставах определенную роль играет иммунологический фактор. Источником развития аутоиммунных реакций при ОА мо-

гут стать не только протеогликаны хряща, но и ферменты антиоксидантной системы и пуринового метаболизма, что может служить одним из механизмов изменения энзимной активности при этом заболевании [2, 3]. В последние годы появились данные литературы, позволяющие рассматривать ОА как системную метаболическую болезнь [1, 4].

С возрастом частота ОА резко возрастает: его рентгенологические признаки определяются у 90% женщин и 80% мужчин старше 70 лет. В первую очередь при ОА поражаются так называемые нагрузочные суставы, что значительно ухудшает качество жизни больных и представляет серьезную социально-экономическую проблему. Боль при ОА носит хронический характер и во многом определяет качество жизни больных, страдающих этим недугом.

Важное место в терапии ОА занимает местная обезболивающая и противовоспалительная терапия [5]. Наиболее часто в качестве средств для купирования боли при этом заболевании используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [6–8]. Однако вне зависимости от способа применения они обладают побочным действием, ограничивающим возможность их длительного использования [6, 8]. В связи с этим особый интерес вызывают средства на основе натуральных природных ингредиентов, которые могут использоваться в комплексной терапии ОА локально, оказывая противовоспалительное и анальгезирующее действие. Имеется опыт успешного применения при болезнях опорно-двигательного аппарата жидкости «Кармолис», созданной по рецептуре, составленной монахами-кармелитами еще в XVI в. [9].

В настоящее время появилась новая форма препарата «Кармолис» – гель для наружного применения, который представляет собой лекарственное средство с местнораздражающим, местнообезболивающим и противовоспалительным действием [10–13]. Активными компонентами геля являются левоментол, метилсалицилат, эфирные масла сосны, эвкалипта, тимьяна, индийской мяты, мускатного ореха, розмарина, лаванды, шалфея, аниса, гвоздики, а также терпентиновое масло, камфора. В качестве основного вспомогательного вещества используется этанол. Препарат наносится на болезненную область до 5 раз в сутки с последующим массажем данной зоны.

Цель исследования состояла в оценке эффективности, переносимости и безопасности препарата «Кармолис» (гель для наружного применения) у пациентов с гонартрозом.

### Материал и методы

В исследование были включены 60 больных гонартрозом: женщин – 38 (63,3%), мужчин – 22 (36,7%). Диагноз гонартроза устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1991 г. [1].

#### Критерии включения:

- первичный гонартроз;
- возраст  $\geq 40$  лет;
- потребность в приеме НПВП (прием НПВП в течение как минимум 30 дней за последние 3 мес);
- подписанное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

#### Критерии исключения:

- внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) в течение 1 мес до исходного визита;
- наличие тяжелых заболеваний других органов и систем (тяжелой сердечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии, неконтролируемого сахарного диабета, злокачественных новообразований любого генеза и др.);
- нарушения функции почек;
- бронхиальная астма;
- указание на наличие в анамнезе аллергических реакций на какой-либо компонент геля «Кармолис»;
- лекарственная и/или алкогольная зависимость в анамнезе;
- открытые и кровоточащие раны, заболевания кожи, раздражение кожи в месте предполагаемого нанесения препарата.

Пациенты были рандомизированы на две группы. В основную (1-ю группу) вошли 40, в контрольную (2-ю группу) – 20 больных (табл. 1). Группы были сопоставимы по оцениваемым показателям.

Больные обеих групп получали НПВП: 32 (53,3%) пациента – диклофенак, 17 (28,3%) – нимесулид, 11 (18,3%) – мелоксикам. Режим дозирования препаратов в обеих группах достоверно не различался. В комплексную терапию больных основной группы был добавлен препарат «Кармолис», который 4 раза в сутки наносился на область пораженных суставов в виде полосок геля длиной 4 см с последующим втиранием в кожу легкими массирующими движениями.

Во время проведения исследования были исключены внутрисуставные введения ГК и любых других препаратов, физиопроцедуры и массаж. Лечебная физ-

Таблица 1 Сравнительная характеристика больных в группах

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)	Достоверность различий между группами p
Пол, n (%):			
мужчины	14 (35)	8 (40)	
женщины	26 (65)	12 (60)	>0,05
Возраст, годы, M±m	54±11,2	59±12,4	>0,05
Длительность заболевания, годы, M±m	9,8±5,2	11,2±5,4	>0,05
Функциональный класс, n (%):			
I	12 (30)	7 (35)	
II	21 (52,5)	9 (45)	>0,05
III	7 (17,5)	4 (20)	
Рентгенологическая стадия (по Kellgren), n (%):			
I	13 (32,5)	6 (30)	
II	19 (47,5)	10 (50)	>0,05
III	8 (20)	4 (20)	

Таблица 2 Динамика показателей по WOMAC, M±m

Показатели по WOMAC	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)	Достоверность различий между группами p
Боль:			
до лечения	211±20,1	214±20,4	
после лечения	103±11,8	144±15,2	<0,01
динамика	108±8,2*	70±5,3*	
Ограничение подвижности:			
до лечения	105±10,9	119±12,2	
после лечения	42±4,6	55±6,3	>0,05
динамика	63±6,9*	64±6,1*	
Затруднения в выполнении повседневной деятельности:			
до лечения	647±62,1	635±67,9	
после лечения	417±44,3	424±41,5	>0,05
динамика	230±24,7*	211±23,2*	

Примечание. \* – динамика показателя в группе достоверна (здесь и в табл. 3).

культура продолжалась, если пациент занимался ею постоянно на протяжении не менее 3 нед до включения в исследование.

**Критерии оценки.** Все пациенты обследовались дважды (перед курсом лечения и через 14 дней от начала терапии).

Эффективность терапии определяли по динамике индекса WOMAC, интенсивности боли в покое и при движении – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценке активности заболевания врачом и пациентом (шкала Likert), оценке эффективности лечения врачом и больным, суточной потребности в НПВП.

Наличие и выраженность синовита устанавливали по клинико-лабораторным показателям и результатам ультразвукового исследования (УЗИ) суставов.

Проводилась регистрация всех нежелательных реакций, возникших в процессе исследования.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики, критерии Стьюдента и  $\chi^2$ . Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

На фоне проведенного лечения в обеих группах отмечалось клиническое улучшение (табл. 2, 3). При этом у больных, применявших гель «Кармолис», наблюдалось большее, чем в контрольной группе, снижение боли по WOMAC ( $p < 0,01$ ), боли при движении и в покое по ВАШ ( $p < 0,01$ ).

Показатели оценки активности болезни (шкала Likert) по мнению врача и пациента распределились следующим образом (табл. 4, 5).

К окончанию исследования наблюдалось очень хорошее и хорошее состояние по оценке врачей у 22 (55%) больных основной и 7 (35%) пациентов контрольной группы; 25 (62,5%) больных основной и 8 (40%) контрольной группы считали свое состояние хорошим и очень хорошим. Однако эти различия статистически недостоверны.

К моменту завершения исследования значительное улучшение и улучшение по мнению врачей было отмечено у 38 (95%) больных, применявших «Кармолис», что совпало с результатами самооценки пациентов (см. рисунок).

УЗИ коленных суставов проводили на ультразвуковом аппарате Accuvix-V10 фирмы Medison (Южная Корея) линейным датчиком с частотой 5–12 МГц с применением В-режима. При этом до лечения признаки синовита были выявлены у 23 (57,5%) пациентов основной и у 13 (65%) больных контрольной группы. По окончании курса лечения пациентам с выявленным синовитом УЗИ суставов было проведено повторно. В обеих группах наблюдалось уменьшение явлений синовита, однако достоверных различий между группами выявлено не было (табл. 6).

При динамическом наблюдении у пациентов обеих групп отмечалось уменьшение припухлости и локальной гипертермии пораженных коленных суставов. В то же время достоверных различий динамики данных симптомов между группами выявлено не было.

Таблица 3 Динамика уровня боли по ВАШ, M±m

Показатели	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)	Достоверность различий между группами p
Боль при движении:			
до лечения	52±5,3	54±5,9	
после лечения	17±2,7	32±3,5	<0,01
динамика	35±3,1*	22±3,8*	
Боль в покое:			
до лечения	57±6,8	40±5,4	
после лечения	12±1,8	21±1,9	<0,01
динамика	45±5,9*	19±4,2*	
Болезненность при пальпации:			
до лечения	34±9,7	37±7,5	
после лечения	15±4,8	17±1,2	>0,05
динамика	19±5,1*	20±5,4*	

**Таблица 4** Оценка активности болезни врачами (шкала Likert), n (%)

Показатели активности болезни по шкале Likert	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)
До лечения:		
очень хорошо	–	–
хорошо	–	–
удовлетворительно	14 (35)	2 (10)
плохо	21 (52,5)	15 (75)
очень плохо	5 (12,5)	3 (15)
После лечения:		
очень хорошо	5 (12,5)	1 (5)
хорошо	17 (42,5)	6 (30)
удовлетворительно	16 (40)	10 (50)
плохо	2 (5)	3 (15)
очень плохо		

Применение геля «Кармолис» в комплексной терапии гонартроза позволяло снижать суточную дозу НПВП достоверно чаще, чем в группе контроля (табл. 7).

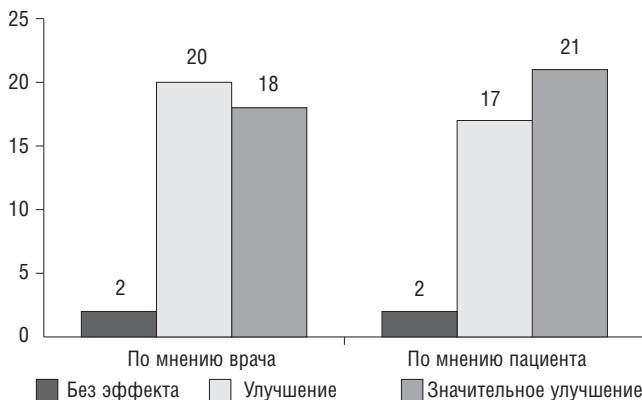
Неблагоприятные реакции в основной группе отмечались у 2 (5%) пациентов и выражались в виде местной кожной реакции, которая купировалась самостоятельно или приемом антигистаминных препаратов в течение суток. В контрольной группе у 1 (5%) пациента было выявлено повышение уровня трансаминаз, что потребовало отмены НПВП.

Большая часть больных (87,5%) оценили переносимость терапии как «хорошую» и «отличную», что согласуется с высокой оценкой переносимости препарата, которую дали врачи (табл. 8).

Немаловажным достоинством геля «Кармолис» являлась его быстрая всасываемость: от 45 с до 3 мин. При этом препарат не оставлял следов на коже и обладал приятным запахом. Время до появления анальгетического действия варьировало в интервале от 15 до 50 мин, а продолжительность действия – от 3 до 7 ч.

**Таблица 5** Оценка активности болезни пациентами (шкала Likert), n (%)

Показатели активности болезни по шкале Likert	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)
До лечения:		
очень хорошо	–	–
хорошо	–	–
удовлетворительно	17 (42,5)	2 (10)
плохо	18 (45)	16 (80)
очень плохо	5 (12,5)	2 (10)
После лечения:		
очень хорошо	4 (10)	1 (5)
хорошо	21 (52,5)	7 (35)
удовлетворительно	14 (35)	11 (55)
плохо	1 (2,5)	1 (5)
очень плохо	–	–



Эффективность геля «Кармолис» по мнению врача и пациента

Хорошая переносимость геля «Кармолис», наряду с отличными потребительскими качествами, обусловила высокую комплаентность его применения – 100%.

Таким образом, включение препарата «Кармолис» (гель для наружного применения) в комплексную те-

**Таблица 6** Динамика синовита на фоне лечения по данным УЗИ, n (%)

Динамика синовита	Основная группа (n=28)	Контрольная группа (n=13)	Достоверность различий p
Без динамики	0	1 (7,7)	
Улучшение	18 (78,3)	9 (69,2)	>0,05
Значительное улучшение	5 (21,7)	3 (23,1)	

**Таблица 7** Динамика суточной дозы НПВП, n (%)

Динамика дозы НПВП	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)	Достоверность различий p
Снижение дозы НПВП	18 (45)	3 (15)	
Доза НПВП без динамики	22 (55)	14 (70)	<0,05
Повышение дозы НПВП	0	1 (5)	

**Таблица 8** Оценка переносимости препарата «Кармолис» (гель) врачом и пациентом, n (%)

Оценка переносимости препарата «Кармолис»	По мнению врача (n=40)	По мнению пациента (n=40)	Достоверность различий p
Отлично	19 (47,5)	17 (42,5)	
Хорошо	18 (45)	18 (45)	>0,05
Удовлетворительно	1 (2,5)	3 (7,5)	
Плохо	2 (5)	2 (5)	



рапию пациентов с гонартрозом способствует повышению эффективности лечения и позволяет снизить суточную дозу НПВП. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и может быть рекомендован для широкого использования в комплексной терапии гонартроза.

#### Прозрачность исследования

Клиническая апробация эффективности и безопасности для медицинского применения лекарственного препарата «Кармолис» (гель для наружного применения) проводилась согласно договору №2 о проведении клинической апробации лекарственного препарата от 22.04.2014 г., заключенному между ФГБУ «НИИ КуЭР» РАМН и ООО «САНТА».

ООО «САНТА» обеспечило работу исполнителя, но его представители не участвовали в научных исследованиях и не принимали решений независимо от исследователей. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Оплата за проведение данной клинической апробации была произведена ООО «САНТА» путем безналичного перечисления денежных средств на расчетный счет ФГБУ «НИИ КуЭР» РАМН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 738 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 738 p.]
2. Зборовский АБ, Мозговая ЕЭ, Герусов ЮИ и др. Клинико-патогенетическое значение активности энзимов нуклеинового метаболизма в лизатах эритроцитов и сыворотке крови при остеоартрозе. Клиническая медицина. 2010;(4):52–5. [Zborovskii AB, Mozgovaya EE, Gerasov YuI, et al. Clinical and pathogenetic importance of activity of enzymes of a nucleic acid metabolism in lysates of erythrocytes and blood serum at osteoarthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2010;(4):52–5. (In Russ.)]
3. Зборовский АБ, Заводовский БВ, Никитина НВ и др. Клинико-патогенетическое значение нарушений липидного обмена у больных с остеоартрозом. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010;(3):69–71. [Zborovskiy AB, Zavodovskiy BV, Nikitina NV, et al. Clinical and pathogenetic importance of lipid metabolism disturbance in osteoarthritic patients. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010;(3):69–71. (In Russ.)]
4. Насонова ВА. Остеоартроз – проблема полиморбидности. Consilium medicum. 2009;11(2):5–8. [Nasonova VA. Osteoarthritis – a polymorbidity problem. *Consilium medicum*. 2009;11(2):5–8. (In Russ.)]
5. Александров АВ, Грехов РА, Алехина ИЮ. Эффективность восстановительной терапии при дегенеративных заболеваниях суставов. Врач. 2009;(10):66–7. [Aleksandrov A, Grekhov R, Alekhina I. Efficiency of rehabilitative therapy for degenerative joint diseases. *Vrach*. 2009;(10):66–7. (In Russ.)]
6. Насонова ВА, Муравьев ЮВ, Кузьмина НН. Локальная терапия суставного синдрома кремом «Долгит» или системное применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Терапевтический архив. 1998;70(11):65–6. [Nasonova VA, Murav'ev YuV, Kuz'mina NN. Local therapy of an articulate syndrome by Dolgit cream or system application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;70(11):65–6. (In Russ.)]
7. Полякова ЮВ, Сивордова ЛЕ, Симакова ЕС и др. Опыт применения препарата «Немулекс» в лечении суставного синдрома при остеоартрозе. Русский медицинский журнал. 2013;21(6):310–2. [Polyakova YuV, Sivordova LE, Simakova ES, et al. Experience of application of the preparation «Nemuleks» in treatment of an articulate syndrome at osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(6):310–2. (In Russ.)]
8. Хитров НА, Цурко ВВ, Семочкина ЕН. Локальная терапия остеоартроза. Лечащий врач. 2002;(3):54–8. [Khitrov NA, Tsurko VV, Semochkina EN. Local therapy of osteoarthritis. *Lechashchii vrach*. 2002;(3):54–8. (In Russ.)]
9. Денисов ЛН, Насонова ВА, Тахлай АВ и др. Опыт применения жидкости «Кармолис» для локальной терапии ревматических заболеваний (по данным многоцентрового клинического исследования). Научно-практическая ревматология. 2005;45(5):40–3. [Denisov LN, Nasonova VA, Tahlai AV. Experience with Karmolis liquid administration for rheumatic diseases local therapy (data of multicenter clinical examination). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;45(5):40–3. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-40>.
10. Bauer KH, Fromming KH, Fuhter C. Pharmazeutische Technologic, 4 Auflage. 1997. S. 193–4.
11. Ensingbach T, Klumper A, Biedermann L. Sportphysiologie und Rehabilitation. 1988. P. 192–215.
12. Hänsel R, Sticher O, Steinegger E. Pharmakognosie-Phytopharmazi. 1999. S. 29–35.
13. Mütschler E. Arztcimittelwirkungen, 7 Auflage. 1996. S. 195–8.

# Проблемы спондилоартритов в материалах Конгресса EULAR-2013 (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.)

Эрдес Ш.Ф.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Шандор Федорович Эрдес;  
[erdex@iramn.ru](mailto:erdex@iramn.ru)

**Contact:** Shandor Erdes;  
[erdex@iramn.ru](mailto:erdex@iramn.ru)

Поступила 07.02.14

12–15 июня 2013 г. в Мадриде (Испания) был проведен Конгресс EULAR-2013. Одним из значимых аспектов данного научного форума была проблема спондилоартритов (СпА). В первую очередь следует отметить, что была представлена программа T2T («Лечение до достижения цели») для этих заболеваний. Согласно данной концепции основной целью терапии, как и при ревматоидном артрите, является ремиссия или низкая активность, хотя четкого определения этих состояний при СпА нет. Немало времени было посвящено результатам последних исследований в области патогенеза СпА, в том числе роли интерлейкина 23. Также не утихали дискуссии вокруг предложенной ASAS классификации СпА, касающейся критериев преимущественно аксиального и периферического СпА, их клинического многообразия. Заметное место на конгрессе заняли сообщения об уже хорошо известных и новых методах лечения, об их эффективности при многолетнем применении и в когортных исследованиях.

**Ключевые слова:** спондилоартриты; лечение до достижения цели; интерлейкин 23; классификация.

**Для ссылки:** Эрдес Ш.Ф. Проблемы спондилоартритов в материалах Конгресса EULAR-2013 (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.). Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):347–354.

## PROBLEMS OF SPONDYLOARTHRITIS IN THE PROCEEDINGS OF THE EULAR-2013 CONGRESS (MADRID, 12–15 JUNE 2013)

Erdes Sh.F.

The EULAR-2013 Congress took place in Madrid on 12–15 June 2013. The problem of spondyloarthritis (SA) was one of the significant aspects at this scientific forum. It should be primarily pointed out that the congress presented a T2T (treat-to-target) initiative to treat this disease. According to this concept, the main goal of SA therapy, as that for rheumatoid arthritis, is remission or low activity although there is no clear definition of these conditions in SA. A considerable amount of time was devoted to the results of recent SA pathogenesis investigations, including the role of interleukin 23. Discussions around the proposed SA classification concerning the criteria for mainly axial and peripheral SAs and their clinical variety did not cease either. Reports on already well-known and novel treatment options and their efficiency during long term follow up held a prominent position at the congress.

**Key words:** spondyloarthritis; treat-to-target; interleukin 23; classification.

**Reference:** Erdes Sh.F. Problems of spondyloarthritis in the proceedings of the EULAR-2013 Congress (Madrid, 12–15 June 2013). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):347–354.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-347-354>

Последний конгресс Европейской антиревматической лиги (EULAR-2013) проходил в Мадриде 12–15 июня 2013 г. Одним из значимых аспектов данного научного форума была проблема спондилоартритов (СпА). В первую очередь следует отметить, что была представлена программа T2T (лечение до достижения цели) для этих заболеваний. Согласно этой концепции основной целью терапии, как и при ревматоидном артрите (РА), является достижение ремиссии или низкой активности заболевания, хотя четкого определения этих состояний при СпА нет. Немало времени было уделено результатам последних исследований в области патогенеза СпА, и в том числе роли интерлейкина 23 (ИЛ23). Также не утихали дискуссии вокруг классификации СпА, предложенной ASAS, критериев преимущественно аксиального и периферического СпА, их клинического многообразия. Заметное место на конгрессе заняли сообщения об уже хорошо известных и новых методах лечения, об их эффективности при многолетнем применении и в когортных исследованиях.

Прошедший Конгресс EULAR-2013 показал, что ревматология является одной из наиболее бурно развивающихся областей клинической медицины, в которой сконцентрированы самые значимые проблемы, от роли воспаления в развитии хронических заболеваний до принципов ранней диагностики и инновационных методов лечения. Одним из ярких показателей интереса к этим проблемам является участие в работе конгресса не только самих ревматологов, но и большого числа специалистов из других областей медицины. Также на значимость этого мероприятия указывает участие в его работе не только европейских ревматологов, но и специалистов с других континентов, более чем из 100 стран мира [1].

Проблема СпА, в том числе анкилозирующего спондилита (АС), в последнее десятилетие все активнее развивается, хотя на последнем Конгрессе это не получило должного освещения, так как СпА было посвящено относительно небольшое число специальных сессий и заседаний. В то же время анализ устных и постерных докладов и опубликованных

тезисов показывает большой интерес исследователей всего мира к различным аспектам этой проблемы – от вопросов этиологии и патогенеза до новых стратегий терапии. Среди заседаний, на которых обсуждались проблемы данного круга, следует отметить «Спондилоартриты – диагноз и прогноз», «Ведение спондилоартритов и псориатического артрита», «Что делать после ФНО при аксиальном спондилоартрите? НПВП или новые лекарственные средства?», «Новые пути патогенеза спондилоартритов: ИЛ23 и за его пределами», «Спондилоартриты/анкилозирующий спондилит/псориатический артрит (лекарственная терапия)», а также ряд симпозиумов фармацевтических компаний. При этом следует отметить, что программа последних была порой значительно интереснее с практической точки зрения, чем сами научные заседания, поскольку они касались таких вопросов, как проблемы и возможности ранней диагностики СпА и АС, диагностические и клинические аспекты, новые терапевтические опции при этих заболеваниях и др.

Перед описанием результатов исследований, опубликованных в материалах конгресса, следует подчеркнуть, что в настоящее время аксиальный СпА (аксСпА) по современной классификации подразделяется на две большие категории: 1) нерентгенологический СпА – когда имеется клиническая картина АС, но еще нет рентгенологически диагностируемого сакроилиита (СИ), а постановка диагноза основывается на классификационных критериях ASAS [2], и 2) АС – диагноз, который можно поставить согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), т. е. у пациентов имеется характерная клиническая картина болезни наряду с рентгенологически выявляемым СИ.

Программный доклад проф. Лорье (R. Lories, Бельгия) назывался «Что нового при спондилоартритах» [SP0003]. В нем обобщены достижения в данной области за последний год. Обсуждается роль популяций Т-клеток, экспрессирующих рецептор к ИЛ23, которые обнаруживаются в сухожилиях и связках, способствуя развитию СпА-подобного воспаления суставов у мышей. Эти данные меняют и существующую парадигму заболевания, которое развивается у человека. Предполагается, что по рецептору к ИЛ23 позитивные Т-клетки являются ключевыми медиаторами патогенеза СпА, запускают воспалительный каскад и костное ремоделирование. Среди клинических аспектов, по мнению проф. Лорье, особое место за последний год занимали вопросы нерентгенологического аксСпА, включая эффективность первичной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и их переклечение, а также результаты эпидемиологических когортных исследований. Отмечено, что за последний год нарастало число исследований биомаркеров при СпА и возможности их использования в практической деятельности, их связи с рентгенологическим прогрессированием. Получены новые данные о связи нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с костной пролиферацией при аксСпА и эволюцией патологического процесса до анкилоза. Из новых стратегий терапии особо отмечались долгожданные результаты лечения антителами к ИЛ17, апремиластом и ингибиторами фосфодиэстеразы.

Другая программная лекция «ИЛ-23: сигнал энтезисам?» доктора Шерлока (J. Sherlock, Великобритания) [SP0127] была посвящена фундаментальному значению провоспалительного цитокина ИЛ23 при СпА. Отмечено,

что за последний год расшифрован механизм его прямого действия – от энтезисов и сухожилий до костной ткани и тканей аорты. Представлены данные, что полиморфизм рецептора этого цитокина ассоциируется с риском развития данного круга заболеваний. В другом исследовании [AB0118] было показано, что концентрации Dkk-1 и ИЛ23 при АС и аксСпА повышаются. Авторы предположили, что воспаление и костная пролиферация имеют разные патогенетические механизмы и пути активации. Кроме того, повышение уровня ИЛ23 при АС посредством влияния на дендритные клетки может индуцировать увеличение CD16+ популяции клеток, запуская опосредованный Т-лимфоцитами патогенез болезни [OP0238].

До сих пор продолжают исследования по изучению частоты HLA-B27 при СпА. Неослабевающий интерес к этому вопросу связан в основном с двумя причинами. Во-первых, B27 является наиболее сильным фактором генетической предрасположенности к АС, достигая примерно 30%, а во-вторых, в качестве независимого диагностического признака он входит в число новых классификационных критериев СпА [2]. В представленном на конгрессе систематическом обзоре анализировалась частота HLA-B27 в разных арабских популяциях [AB0549]. Оказалось, что среди здоровых она составляет от 0,3% (в султанате Оман) до 5,7% (в ОАЭ), а среди больных АС – от 26,3% (Ливанская республика) до 94% (королевство Бахрейн). Среди бразильских пациентов с АС HLA-B27 обнаружен в 83% случаев, а при псориатическом артрите (ПсА) – в 33% (в контроле 3%) [AB0527]. При аксиальном АС он имелся у 96% больных, а при наличии периферического артрита и энтезисов – у 61%. В то же время он был обнаружен у 90% пациентов с периферическим ПсА и только у 55% – с аксиальным вариантом заболевания.

В последние годы установлено, что в основе патогенеза СпА лежит поражение хрящевой ткани, а продукты ее деградации попадают в кровоток и выводятся с мочой. Высказывалось предположение, что определение этих биомаркеров можно использовать для диагностики. Так, повышение уровня СТХ-II (фрагменты С-телопептида коллагена типа II) в моче при СпА ассоциируется с поражением крупных периферических суставов [FRI0284]. Кроме того, датскими исследователями на мышинной модели (мышь-самцы линии DBA/1) [SAT0247] было показано, что лечение золендроновой кислотой не влияет на частоту и клинические проявления артрита, а также на морфологические проявления артрита и сопутствующего анкилоза. Отмечалось, что эрозивное поражение костной ткани в области энтезисов не всегда приводит к энтезиальному анкилозированию, и еще раз подтверждена гипотеза, что синовит и костная пролиферация не являются взаимосвязанными процессами. Эти результаты могут указывать на разные пути терапевтического воздействия при СпА.

Были изучены полиморфизмы ФНО $\alpha$ -857 С/Т (rs1799724), -238G/A (rs 361525) и -308G/A (rs1800629) среди 73 больных СпА по критериям ESSG (Европейская группа по изучению СпА – функционировала до 1998 г.) и 147 здоровых доноров [AB0051]. Распределение всех трех групп генотипов подчинялось распределению Хайди-Вейнберга. Не было выявлено никаких потенциально связанных со СпА ассоциаций гаплотипов ФНО $\alpha$ -238G/A, и -308G/A и -857С/Т среди румынских больных.

Большое число работ было посвящено клиническим вариантам СпА. Они основывались на анализе групп больных, сформированных в разное время и по разным принципам. Кроме того, в этих исследованиях анализировалась клиническая картина у пациентов, соответствующих разным классификационным критериям СпА. Интересные данные по эпидемиологии СпА представлены на основании анализа французской когорты GAZEL, сформированной из генеральной популяции, включающей более 20 тыс. субъектов. Ее начали формировать в 1898 г. В 2010 г. все лица в возрасте от 56 лет до 71 года были проскринированы на наличие СпА, а в дальнейшем протипированы по HLA-B27 и проанализированы ревматологами [FRI0446]. Среди 6556 протипированных лиц 1,1% имели СпА согласно данным телефонного опроса. После клинического обследования у 0,38% (25 больных) диагностировали СпА: у 16 – АС, у 4 – ПсА, у 1 – СпА, ассоциированный с болезнью Крона, и у 4 – недифференцированный СпА. Кроме того, в 5 случаях был диагностирован ПсА без аксиальных проявлений. HLA-B27 имелся у 76% пациентов со СпА и у 7% без клинических признаков СпА. Относительный риск СпА у HLA-B27-позитивных лиц составил 4,1%. Для изучения частоты субгрупп СпА норвежскими учеными из больничных регистров двух регионов страны была сформирована группа пациентов со СпА (соответствующих критериям ESSG). В группу вошли 346 больных [AB0885], среди которых АС имели 20%, ПсА – 43%, энтеропатический артрит – 2%, реактивный артрит – 3% и недифференцированный СпА – 35%. Распространенность СпА среди больничного контингента пациентов составила 1,6%. Валидность разных критериев СпА [SAT0254] была изучена на 581 больном, которым клинически был выставлен диагноз СпА. Оказалось, что 83% удовлетворяли критериям ASAS, 74% – критериям ESSG и 53% – критериям AMOR (1990); 48% удовлетворяли всем трем перечисленным группам критериев СпА. 34% пациентов имели преимущественно периферический СпА, а остальные – аксСпА. Было подтверждено, что критерии ASAS являются наиболее чувствительными и лучше всего подходят для практического использования.

В когорту DESIRE (DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées REcentes – когорта больных недифференцированным СпА) было включено 682 больных с ранней воспалительной болью в спине с предположительным диагнозом СпА. 476 (70%) из них удовлетворяли критериям аксСпА (ASAS 2009) [SAT0229]. 56% уже на ранних стадиях болезни имели рентгенологический СИ, 15% – остейт, выявленный при магнитно-резонансной томографии (МРТ), и 20% – их комбинацию. На этой же когорте было показано [FRI0430], что, хотя клиническая картина у больных, которым диагноз был установлен с помощью разных методов, практически не различалась; пациенты со СпА, имевшие МРТ- или рентгенологические признаки СИ, были моложе, имели более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и чаще были мужского пола. На основании клинического анализа данной когорты было предложено использовать такой клинический симптом, как боль в передней части грудной клетки, являющаяся независимым диагностическим признаком АС [FRI0434]. Боль в передней части грудной клетки отмечалась у 45% пациентов, причем у 62% она появилась после начала болей в спине, у 14% – до и у 24% – одновремен-

но с ними. Разлитая боль была у 41% пациентов, в области ключицы – у 35%, ключично-мандибулярная – у 29% и стерно-клавикулярная – у 26%. Эта боль достоверно ассоциировалась с болями в шейном и грудном отделах позвоночника, ягодицах, с периферическим артритом и энтезитами, высокими значениями BASDAI, ASDAS, BASFI, BASMI и СРБ. В то же время она не коррелировалась с наличием увеита, псориаза.

С другой стороны, на германской когорте больных СпА (GESPIC) с длительностью клинической симптоматики 5,4 года было показано [OP0106], что при раннем СпА частота энтезитов достигает 43% и их наличие слабо ассоциируется с периферическим артритом. При этом наличие энтезитов детерминировало более высокую активность болезни и худший функциональный статус. В когорте GIANT (Гентская когорта артритов и спондилита) из 110 больных было выделено 43 с вновь диагностированным аксСпА, со средней длительностью симптоматики 2,3 года [FRI0288]. Среди них HLA-B27 имелся у 76%, а активные очаги воспаления при МРТ выявлялись у 91%. У 28% больных уже были рентгенологические признаки определенного СИ, у 10% имелся псориаз и у 17% – передний увеит. 58 пациентам со СпА из 110 включенных в когорту выполнена илеоколоноскопия с биопсией [SAT0274]. Нормальная гистологическая картина слизистой оболочки кишечника наблюдалась в 52% случаев, в 22% имелась картина острого, а в остальных случаях – хронического воспаления. Частота поражения кишечника была практически одинаковой при дорентгенологическом СпА и АС. Авторы предположили, что воспаление кишечника присуще этим заболеваниям и является неотъемлемой частью патогенеза СпА. На этой же группе было показано [SAT0226], что при наличии хронического воспаления кишечника выраженность отека костной ткани (по счету SPARCC), выявляемого при МРТ крестцово-подвздошных суставов, значительно выше, чем у остальных пациентов со СпА, причем счет SPARCC коррелировал с уровнем СРБ ( $r=0,4$ ), хотя и не был связан с такими показателями активности, как BASDAI и ASDAS.

В большой когорте, состоящей из 389 больных, которые соответствовали критериям ESSG 1991 г. [FRI0460], 314 (89%) удовлетворяли новым критериям СпА, предложенным ASAS, причем эти больные были значительно моложе, у них раньше начиналось заболевание, среди них было больше лиц мужского пола, чем в группе больных, удовлетворявших только критериям ESSG. Большинство параметров, отражающих активность в обеих подгруппах, были сходными. Среди пациентов со СпА, удовлетворявших критериям ASAS, 230 имели аксСпА, а остальные – периферический СпА, причем последние заболели в более позднем возрасте (соответственно 32,2 и 38,2 года) и среди них реже выявлялся HLA-B27 (соответственно 76,2 и 27,3%). Общая оценка активности пациентом и ASDAS были выше среди больных с аксСпА, в то время как уровень СРБ и СОЭ – у пациентов с периферическим вариантом болезни. При дополнительном разделении группы больных с аксСпА на две подгруппы – не имеющих и имеющих периферическую симптоматику в виде артрита или энтезитов – оказалось, что последняя занимает промежуточное положение по клиническим характеристикам между чисто аксиальным и чисто периферическим вариантами СпА. Учитывая это, авторы предложили в группе СпА вы-



делить дополнительную – комбинированную – группу пациентов, имеющих и аксиальные, и периферические проявления болезни.

Канадскими учеными [FRI0442] было проведено сравнение клинических симптомов, лабораторных данных и показателей качества жизни среди 639 больных АС (1-я группа) и 73 с нерентгенологическим аксСпА (2-я группа). Доля мужчин в 1-й группе была выше, чем во 2-й группе (76 и 48% соответственно), однако группы практически не различались по частоте HLA-B27, среднему возрасту, возрасту начала заболевания, длительности задержки постановки диагноза. Уровень СРБ и СОЭ были несколько выше в 1-й группе, где отмечалась также тенденция к более частой потере работы. BASMI показывал более выраженное снижение функции в 1-й группе, хотя по BASFI группы практически не различались. По частоте терапии НПВП, базисными противовоспалительными препаратами, глюкокортикоидами, ингибиторами ФНО $\alpha$  (44 и 34%) обе группы практически не различались. Сделан вывод, что дорентгенологический СпА и продвинутая стадия АС практически не различаются, хотя имеются некоторые различия в половом распределении и активности заболевания.

Распространенность клинических вариантов аксСпА (нерентгенологического и рентгенологического) изучали в ретроспективном исследовании, включавшем 178 пациентов с этим вариантом заболевания [SAT0567], набранных из немецкой ревматологической практики. В исследовании участвовал 41 ревматолог. Распространенность СпА (по критериям ASAS) составила 0,25%, включая 0,13% с аксСпА и 0,12% с АС.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) изучали у 237 французских больных, направленных к ревматологу с подозрением на СпА [AB0547]. Диагноз СпА был подтвержден у 169 (71%) из них. Среди больных СпА чаще встречались лица мужского пола, чаще выявлялся HLA-B27 и концентрация СРБ была выше, чем среди пациентов без СпА (65 и 41%; 81 и 42%; 12 и 3 мг/л соответственно). В то же время длительность и активность болезни, а также значения BASFI были сходными в обеих группах. МПКТ в поясничном отделе была несколько ниже при СпА, а в шейке бедра она была практически одинаковой. Авторы полагают, что низкая плотность костной ткани может являться дополнительным показателем, который следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у больных СпА. С другой стороны, изучение МПКТ у 79 больных АС (средний возраст 45 лет, а длительность болезни 10 лет) показало, что она относительно хорошо сохраняется при этом заболевании [AB0528]. Средний Z-счет был слабо снижен в поясничном отделе и шейке бедра (-0,4 и 0,3), в то время как общий счет был положительным (+1,2). Z-счет прямо коррелировал с индексом массы тела. Перелом по крайней мере одного позвонка имелся у 31% больных мужского пола и у 14% – женского, причем его наличие с МПКТ не коррелировало, но ассоциировалось с распространенностью поражения периферических суставов и снижением функциональных способностей больных (по BASFI и BASMI). Авторы считают, что при данном заболевании общее костеобразование несколько повышено, несмотря на снижение двигательной активности пациентов из-за болезни. Кроме того, некоторое снижение минеральной плотности костной ткани, возможно,

связано с метаболизмом витамина D, содержание которого среди больных АС было достоверно ниже, чем у здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту [AB0550], причем имелась значимая негативная корреляция его концентрации с активностью болезни.

Окислительный стресс изучался у 85 больных АС и 56 здоровых лиц в исследовании турецких ученых [AB0532]. Различий по возрасту, полу, концентрации глюкозы и липидов, а также антиоксидантному статусу между больными и здоровыми выявлено не было. С другой стороны, общий сывороточный уровень окислительного статуса был значительно выше при АС и еще выше среди лиц с высокой активностью болезни. Корреляционный анализ выявил значительные ассоциации общего окислительного статуса с BASMI, BASFI, BASDAI, СОЭ и уровнем СРБ.

Ключевым сообщением на конгрессе был доклад представителей ASAS о рекомендациях T2T (Лечение до достижения цели), разработанных для СпА [OP0110]. Было подчеркнуто, что таких конкретных целей терапевтического воздействия, какие имеются при диабете, гипертензии и РА, для СпА пока не существует. Однако цели терапии, которые должны быть достигнуты при использовании стратегии T2T, сформулированы на основании методологии Delphi. Были представлены градации рекомендаций. Подчеркнуто, что к настоящему времени прямые исследования, необходимые для разработки полноценной стратегии T2T для СпА, отсутствуют. В рамках данной программы рабочая группа выделила 5 основополагающих принципов и 11 рекомендаций. Основной целью терапии в настоящее время считается ремиссия, альтернативной – низкая активность болезни. В то же время было отмечено, что понятие активности при этих болезнях еще четко не очерчено и требует дальнейшего изучения для более конкретной постановки цели лечения. Кроме того, отмечалось, что внеаксиальные и внескелетные проявления СпА также следует учитывать при определении цели терапии. Были намечены дальнейшие пути изучения данной проблемы.

В данном аспекте интересно многоцентровое исследование, проведенное в ряде стран Европы, Латинской и Северной Америки и направленное на выяснение отношения разных специалистов к новой концепции СпА и новым диагностическим инструментам при этих заболеваниях. Для этого была разработана программа MAXIMA (Management of AXial SpA International and Multicentric Approaches – Международные и многоцентровые подходы к ведению СпА) [FRI0440]. В исследовании участвовали 141 ревматолог из академических центров (АЦ) и 359 практических врачей-ревматологов (ПР). 58% специалистов из АЦ и 72% ПР согласились, что концепция аксСпА четко сформулирована. При этом мнения о подходах к диагностике в группах не различались. Также было показано, что терапевтические подходы, длительность терапевтического вмешательства и оценка его эффективности как при АС, так и при нерентгенологическом аксСпА были сходными среди ревматологов из АЦ и ПР [FRI0438]. В то же время имелись некоторые различия в терапии, назначаемой европейскими и американскими врачами. Так, 1–2 курса НПВП перед сменной терапией проводят 78% европейцев и 90% американцев; 61% европейцев и 75% американцев оценивают эффективность НПВП через 1–3 нед терапии. Европейцы

чаще, чем американцы, используют сульфасалазин и ретеметотрексат (соответственно 96 и 84%; 58 и 79%). Европейцы для мониторинга активности заболевания значительно чаще, чем американцы, используют BASDAI (соответственно 90 и 25%). Подчеркивается, что, к сожалению, в лечении аксСпА очень широко используются базисные противовоспалительные препараты, хотя их эффективность не доказана.

Изучению усталости при СпА было посвящено исследование тунисских ученых. Данный клинический параметр изучался на основании опросника FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy of Fatigue) среди 70 больных [AB0538]. Выраженность усталости по визуальной аналоговой шкале составила в среднем 56,2 мм, а счет FACIT-F – 25,7. Усталость при СпА коррелировала с интенсивностью боли, BASFI, BASDAI, BASMI, SF-36 и индексом Лекена. Авторы считают, что усталость является важным клиническим проявлением АС, особенно при высокой активности. Также на этой группе пациентов было показано, что депрессия часто встречается у больных АС [AB0539]. Исследование, проведенное в Турции и направленное на изучение медицинских расходов, среди 2986 больных АС из реальной клинической практики показало [SAT0541], что годовая «стоимость» больных со вновь установленным диагнозом составляет 2253 евро, а больных, которым диагноз установлен ранее, – 4233 евро. Доля стоимости лекарств составляла соответственно 89 и 77%.

В последнее время все больший интерес вызывает вопрос прогрессирования АС на фоне различных терапевтических вмешательств. На испанской когорте, состоящей из 90 пациентов с нерентгенологическим СпА, у которых при МРТ выявлялись признаки активного СИ, оценивалась эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$ . После 2 лет лечения всех больных счет mSASSS (рентгенологический счет повреждения позвоночника) равнялся нулю, как и в начале терапии, а при исследовании крестцово-подвздошных суставов не было обнаружено рентгенологических признаков прогрессирования болезни.

Для изучения возможности идентификации больных с быстрым прогрессированием болезни было обследовано 210 пациентов с ранним аксСпА [FRI0437]. Быстрым прогрессированием считалось увеличение рентгенологического счета mSASSS на 4 единицы и более за 2 года. Оно наблюдалось у 15 (7%) больных (среднее нарастание счета – 7,2). Эти больные изначально имели более высокий mSASSS, чем остальные (18,0 и 3,2), у них чаще встречались синдесмофиты (73% и 19%), наблюдались более тяжелые функциональные нарушения по BASFI – 4,1 и 2,8, более высокие уровни СРБ (17,9 и 9,1 мг/л) и СОЭ (32 и 15 мм/ч), среди них было больше заядлых курильщиков (33 и 12% соответственно). В группе с быстрым прогрессированием ASAS счет приема НПВП был <50%, в то время как среди остальных он равнялся 73%. Однако эти группы не различались по частоте HLA-B27 и по индексу BASDAI. Данным исследованием еще раз доказана важная роль НПВП в замедлении прогрессирования болезни.

При изучении причин ухудшения функционального статуса у 160 больных с ранним аксСпА было установлено [FRI0436], что через 2 года только активность болезни и прогрессирование структурных повреждений ассоциируются с ухудшением данного показателя. При этом даже не-

значительные изменения по рентгенологическому счету повреждений (mSASSS) вносят существенный вклад в отрицательную динамику функционального статуса.

Было показано, что диабет или сердечно-сосудистые заболевания встречаются при СпА относительно часто. Так, среди 101 больного СпА [SAT0570] они были выявлены в 23% случаев. Среди пациентов без этих заболеваний 10-летний риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений составляет 12%.

Другим, практически не изученным, аспектом СпА является проблема метаболического синдрома (МС). Исследователи из Италии провели одномоментное изучение его частоты (по критериям NCEP 2004) при СпА [THU0470]. Оказалось, что МС имелся у 44 из 119 (37%) больных, причем среди больных с энтеропатическими СпА он встречался в 50% случаев (3 из 6), при ПсА – в 41% (из 73), при АС – в 35% (из 20), при недифференцированных СпА – в 27% (из 15). Среди больных реактивным артритом (5 человек) МС не был диагностирован ни в одном случае. Его частота зависит от возраста пациентов: он встречался у 58% больных старше 60 лет и у 8% лиц моложе 40 лет. МС чаще диагностировался среди мужчин, чем среди женщин (43 и 28% соответственно). С другой стороны, по сообщению из Румынии, частота МС среди 103 больных ПсА составила 34%, а среди 130 больных АС – только 14% [AB0531], однако различий по распределению отдельных параметров этого синдрома между двумя формами СпА выявлено не было. В то же время активность болезни была выше, а качество жизни ниже при АС. Изучение спектра коморбидности у 98 пациентов с АС с помощью специально разработанного опросника SCQ (Self-administered Comorbidity Questionnaire – Опросник по коморбидности для самозаполнения) показало [FRI0433], что больные АС имеют в среднем 5 коморбидных заболеваний. Наиболее часто встречались гипертонзия (28%) и депрессия (9%). При этом соответствие между описываемым больным состоянием и результатом врачебного осмотра было относительно удовлетворительным для большинства неревматических заболеваний ( $\kappa=0,47$ ), исключая заболевания желудка, депрессию и остеоартроз ( $\kappa=0,14$ ). Наличие коморбидной патологии слабо коррелировало с возрастом ( $r=0,24$ ) и активностью болезни ( $r=0,27$ ), лучше – с функциональным состоянием ( $r=0,43$ ). С другой стороны, при клиническом обследовании 119 больных АС показано [AB0553], что сердечно-сосудистый риск ассоциировался с высокими BASDAI, BASFI и концентрацией СРБ, но не с СОЭ или уровнем фибриногена в крови. Терапия ингибиторами ФНО $\alpha$  оказывала положительное влияние как на BASDAI, так и на сердечно-сосудистый риск.

При изучении причин 61 повторной госпитализации 139 больных СпА, прошедших через ревматологическое отделение за период с 1999 по 2012 г., оказалось [AB0559], что 17 пациентам за этот период понадобилась ортопедическая операция и 15 – общехирургическая помощь. Другими причинами госпитализации являлись заболевания сердечно-сосудистой системы, гинекологическая патология и инфекции. Среди наиболее тяжелых причин оказались острая патология печени, которая привела к необходимости трансплантации печени, и милиарный туберкулез. Было подчеркнуто, что СпА приводят к серьезным медицинским, социальным и экономическим последствиям.

С другой стороны, при изучении внескелетных и коморбидных состояний среди 59 больных АС было выявлено [AB0564], что 12 имели в анамнезе увеит, трое – псориаз и один – воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Кроме того, 39% имели гипертензию, 29% – гиперхолестеринемия, 53% – ожирение, 56% – нарушение сна и 28% – депрессию.

Изучение индекса мышечной массы (ИММ) было проведено у 60 больных СпА (60% – АС и 40% – ПсА) со средним возрастом 46 лет и средней длительностью болезни 11 лет [AB0525]. Саркопения согласно результатам измерения ИММ оказалась характерным признаком СпА и встретилась у 62% пациентов. При АС этот показатель не был связан со значениями BASDAI, BASFI и длительностью болезни, в то время как при ПсА имелась строгая корреляция с функциональной способностью (для BASFI  $r=0,9$ ). Пол и проводимая терапия не влияли на ИММ при обеих формах СпА.

Поражение крестцово-повздошных суставов является характерной чертой СпА. Была изучена частота рентгенологически выявляемого СИ у 81 больного с ВЗК (болезнь Крона – у 55, язвенный колит – у 26), не имеющих клинических признаков СпА [FRI0448]. Было показано, что достоверный рентгенологический СИ имеется у 27% больных. Все они были HLA-B27-негативными. Через 3 года удалось вновь обследовать 22 больных, из которых у 6 появилась воспалительная боль в спине, у одного – утренняя скованность, в трех случаях был установлен диагноз СпА.

Большое внимание на конгрессе было уделено традиционной терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  и новым методам терапевтического воздействия. Были представлены результаты 24-недельного плацебоконтролируемого исследования эффективности цертолизумаба пэггола (RAPID-axSPA) [OP0106], единственного препарата из группы ингибиторов ФНО $\alpha$ , который пока не зарегистрирован для лечения АС в России. Он назначался 325 больным с аксСпА. У получавших его пациентов значительно чаще удавалось достичь 40% улучшения по ASAS и частичной ремиссии, чем у больных из группы плацебо (соответственно 58 и 15%; 30 и 7%). Все анализируемые параметры (боль, слабость, активность, функциональные возможности и качество жизни) очень быстро улучшались на фоне терапии вне зависимости от периодичности введения препарата (400 мг цертолизумаба пэггола 1 раз в 2 нед или 1 раз в месяц) [THU0360]. В той же группе изучены экономические потери ( $n=158$ ) при аксСпА [FRI0439] для больных, получивших цертолизумаба пэггола. Было сформировано две группы пациентов – с дорентгенологическим аксСпА (1-я группа) и АС – (2-я группа). Активность болезни в обеих группах в начале исследования была сходной, однако работу имели в 1-й группе 71%, а во 2-й – 67% пациентов. В то же время в 1-й группе число дней, потерянных из-за заболевания, было выше, чем во 2-й (в среднем соответственно 2,5 и 1,6), чаще встречались лица со снижением продуктивности на 50% (5,8 и 4,7%), с невозможностью выполнять работу по дому (6,5 и 5,2%). Авторы подчеркивают необходимость активного лечения аксСпА для снижения экономических потерь. Столь же позитивное влияние на трудоспособность наблюдалось и при лечении 80 пациентов с АС другим ингибитором ФНО $\alpha$  – этанерцептом [THU0365]. В этой группе значительно

снизились абсентеизм (на 31%) и презентеизм (на 27%), возросла трудовая продуктивность (на 29%).

В плацебоконтролируемом исследовании голимумаба при активном СпА (GO-RAISE) [THU0352] из первоначально включенных 356 больных 242 наблюдались не менее 268 нед. Досрочно завершили исследование 9% из-за нежелательных реакций, 10% – из-за неэффективности и 3% – вследствие несоблюдения протокола. Было показано, что в дозе 50 мг в месяц препарат практически столь же эффективно подавляет клиническую симптоматику болезни (активность, аксиальные проявления, артрит) и улучшает функциональный статус, как и в дозе 100 мг в месяц. В то же время за этот период у 17% больных на 50 мг и у 25% на 100 мг голимумаба развились серьезные неблагоприятные реакции (один пациент, получивший 50 мг в месяц, на 3-м году терапии умер от рака поджелудочной железы). Положительные результаты получены и в четырехлетнем исследовании эффективности этанерцепта при раннем СпА (ESTHER) [THU0358].

В исследовании ABILITY-2 [OP0105] было включено 165 пациентов с периферическим СпА (84 из них получают лечение адалимумабом, 81 – плацебо). После 12 нед лечения у пациентов, получавших адалимумаб, отмечалось значительно более выраженное улучшение физического функционирования, производительности труда и качества жизни, чем в группе плацебо. Субанализ параллельного исследования ABILITY-1 (адалимумаб при нерентгенологическом аксСпА) показал [THU0359], что курение не ассоциировалось с возрастом начала болезни, ее активностью, функциональным статусом и, что очень важно (!), с эффективностью терапии адалимумабом. Также в этом исследовании было показано, что МРТ-счет воспаления (SPARCC) как крестцово-повздошных суставов, так и позвоночника значительно уменьшился за период исследования [THU0361].

Использование низких доз ингибиторов ФНО $\alpha$  для поддержания клинической ремиссии было изучено на 40 больных СпА (33 с АС и 7 с дорентгенологическим СпА) [THU0368]. К моменту начала исследования длительность ремиссии (BASDAI $<2$ , отсутствие артрита, энтезитов и нормальный уровень СРБ) составила  $29\pm 18$  мес. Использовали следующие дозы ингибиторов ФНО $\alpha$ : этанерцепт по 50 мг 1 раз в 10 дней или 1 раз в неделю, инфликсимаб по 3 мг/кг 1 раз в 8 нед и адалимумаб по 40 мг 1 раз в 3 нед. Через 3 мес после снижения дозы у 85% больных сохранялась ремиссия, 10% имели низкую активность болезни и у 5% отмечалось обострение. Через 6 мес – соответственно 71; 13 и 17%.

Уже хорошо известно, что активность болезни на момент назначения ингибитора ФНО $\alpha$  влияет на эффективность терапии. В исследовании INFAST (двойное слепое рандомизированное исследование инфликсимаба у пациентов с активным СпА, не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты – ГИБП), была изучена связь между концентрацией СРБ и эффектом терапии ингибитором ФНО $\alpha$  в сочетании с НПВП (1-я группа) и НПВП (без ГИБП – 2-я группа) у 156 больных [FRI0424]. Частота частичной ремиссии через 28 нед в 1-й группе составила 62%, а во 2-й группе – 35%, причем в 1-й группе среди пациентов с высоким уровнем СРБ она была выше, чем среди пациентов с низким уровнем (71 и 59% соответственно). В то же время во 2-й группе



уровень СРБ на частоту частичной ремиссии не влиял. Среди больных АС ремиссия в 1-й группе наблюдалась чаще, а во 2-й — реже, чем у пациентов с нерентгенологическим аксСпА (соответственно 72 и 56%; 36 и 47%). Эти различия могут быть связаны с более высоким уровнем СРБ у больных АС (26 мг/л), чем при нерентгенологическом аксСпА (9 мг/л). Внутри группы пациентов с АС эффективность двух стратегий терапии четко зависела от уровня СРБ. В другом исследовании, проведенном на 106 больных АС, получавших инфликсимаб не менее 1 года [AB0554], было показано, что при высоком исходном уровне СРБ эффективность лечения одинаково хорошо оценивалось при помощи ASDAS и BASDAI, в то время как при нормальных значениях СРБ оценка эффективности с помощью BASDAI давала более корректные результаты, чем при использовании ASDAS.

Также известно, что иммуногенность ингибитора ФНО $\alpha$  влияет на их клиническую эффективность. Нидерландскими и тайваньскими учеными было проведено совместное исследование для изучения связи клинической эффективности с уровнем адалимумаба и антител к нему [FRI0426] среди 115 больных АС, получавших адалимумаб. После 24 нед терапии у 43% больных отмечался хороший ответ (по BASDAI), а 9 пациентов прекратили лечение (8 из за неэффективности, один — по техническим причинам). Через 24 нед при отсутствии антител к адалимумабу его уровень был значительно выше, чем у позитивных по этим антителам больных (13 и 1 мг/л соответственно). Была выявлена явная корреляция между уровнем адалимумаба и ASDAS, но не BASDAI. Также исследовали эффективность 12-месячного курса лечения данным препаратом при тотальном анкилозе у 19 больных АС [THU0355]. За время лечения в этой группе больных значительно уменьшилась активность болезни (BASDAI снизился с 6,8 до 2,3), улучшился функциональный статус (BASFI уменьшился с 6,9 до 3,1) и другие клинические параметры. У 170 больных АС изучена связь концентрации этанерцепта в крови с клинической эффективностью препарата [THU0364]. Было показано, что меньшая его концентрация ассоциируется с более высокой активностью заболевания.

Прогрессирование АС и возможность его замедления существующими терапевтическими мерами — часто обсуждаемый вопрос. В настоящее время уже существуют достаточно убедительные доказательства того, что непрерывный прием НПВП тормозит прогрессирование болезни. Тем не менее изучение этой проблемы продолжается в работе, проведенной на материалах испанского регистра REGISPONSER [FRI0417]. Анализировались 118 больных АС, которые получали НПВП постоянно (n=81) или прерывистыми курсами (n=37). После 3 лет терапии различий в прогрессировании заболевания между группами не было, на основании чего сделано заключение, что НПВП все же не останавливают прогрессирование заболевания.

На основании анализа данных когорты BIOBADABRASIL (Brazilian Society Registry of Biological Therapy in Rheumatic Diseases — Бразильский регистр биологической терапии ревматических заболеваний), который включает 2191 больного (РА — 1266, СпА — 678 и другие ревматические болезни — 247), было отмечено, что длительность терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  при СпА больше, чем при других ревматических заболеваниях,

и больные с АС лучше переносят данную терапию. Так, среди 708 пациентов со СпА, включенных в когорту DESIR, 203 (29%) получили по крайней мере одну инъекцию ингибитора ФНО $\alpha$  за период наблюдения [THU0353], а 127 (63%) из них продолжали лечение не менее 2 лет. Было показано, что частота визитов была значительно выше среди пациентов, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , чем среди лиц, которым проводилось обычное лечение. Эффективность лечения среди них также была выше.

Интересное исследование было проведено для выяснения влияния ингибиторов ФНО $\alpha$  на прогрессирование атеросклероза у 67 больных АС [FRI0427]. После 5 лет наблюдения толщина комплекса интима—медиа практически не изменилась у пациентов, которые продолжали лечение ингибиторами ФНО $\alpha$ , тогда как при отмене этих препаратов она значительно увеличилась. Длительность использования ингибиторов ФНО $\alpha$  коррелировала с динамикой толщины комплекса интима—медиа. Считается, что длительное применение ингибиторов ФНО $\alpha$  снижает кардиоваскулярный риск при АС. В то же время при изучении жесткости артерий у 28 больных с активным АС [FRI0428], получавших эти препараты в течение 2 лет, улучшения не отмечалось.

Обычно инфекции при АС встречаются редко, однако при лечении ингибиторами ФНО $\alpha$  риск их возникновения резко повышается. Изучению этого осложнения при аксСпА было посвящено исследование канадских ученых [FRI0441]. Среди 449 больных, наблюдавшихся в течение 1698 пациенто-лет, они зафиксировали 241 инфекцию, в том числе 13 серьезных. В 82% случаев имелась бактериальная инфекция, в 16% — вирусная и в 2% — грибковая. Инфекции наиболее часто локализовались в верхних дыхательных путях (15%), легких (14%) и в коже (11%). Частота инфекций составила 14, а серьезных инфекций — 0,8 на 100 пациенто-лет. Среди пациентов, получающих ГИБП, они выявлялись чаще, чем среди больных, которые их не получали (соответственно 19 и 12 на 100 пациенто-лет). В то же время такой закономерности относительно серьезных инфекционных осложнений не наблюдалось. Сделан вывод, что частота инфекционных осложнений при АС ниже, чем при РА, что, возможно, связано с более молодым возрастом больных АС и меньшей коморбидностью среди них.

Большое сравнительное исследование было проведено для выяснения тяжести и частоты инфузионных реакций на инфликсимаб при РА и СпА [FRI0179]. В исследование было включено 335 пациентов: 157 имели РА, 178 — СпА. В общей сложности им было проведено 10 408 инфузий инфликсимаба, в результате которых было зафиксировано 132 инфузионных реакции (при РА — 1,5%, при СпА — 1,1%). У 0,7% больных РА и 0,4% пациентов со СпА они расценивались как тяжелые. В общей сложности 51 (33%) больной РА и 45 (25%) больных СпА имели одну и более таких неблагоприятных реакций, из-за которых 56 больным лечение было прекращено (31 — РА и 25 — СпА). Большинство реакций при РА было зафиксировано в первые 3 года терапии, а при СпА — в первые 2 года. Среди больных РА, получавших сопутствующую терапию метотрексатом, частота неблагоприятных реакций была достоверно ниже, чем среди тех, кто ее не получал (28 и 46% соответственно). Такая закономерность при СпА не отмечена.



В последнее время все активнее ведутся поиски новых лекарственных препаратов для лечения СпА. На конгрессе были представлены данные 28-недельного испытания секукинумаба (человеческих моноклональных IgG1k антител ИЛ17А), вводимого внутривенно по 20 мг/кг 1 раз в 3 нед. Результаты показали, что длительная ингибция ИЛ17 может снижать воспаление в позвонках, выявляемое при МРТ, в то время как на очаги хронического воспаления она не влияет.

При анализе результатов терапии абатацептом [SAT0252], который назначался больным СпА вследствие неэффективности или при наличии противопоказаний для ингибиторов ФНО $\alpha$ , сделан вывод, что данный препарат может быть альтернативой при неэффективности общепринятых методов лечения, хотя действительный клинический эффект был достигнут только у одного больного ПсА.

Помимо новых ГИБП, в последнее время активно стали появляться на рынке биосимиляры хорошо зарекомендовавших себя лекарственных средств, о чем было несколько сообщений. Так, препарат СТ-Р13 является биологическим эквивалентом инфликсимаба. Его эффективность была исследована на 250 больных АС (128 получали СТ-Р13 и 122 – инфликсимаб) [FRI0421] в течение 1 года. Было показано, что новый препарат имел сходную с инфликсимабом клиническую эффективность и переносимость при длительном применении.

Редко обсуждаемым вопросом является место базисных противовоспалительных препаратов в лечении аксСпА. Официальные рекомендации не предусматривают их назначение при этом заболевании, а на практике их ис-

пользуют широко. Для выяснения роли сульфасалазина при аксСпА были проанализированы данные регистра NOR-DMARD (норвежский регистр для изучения эффективности базисных препаратов при артритах) [FRI0411]. Анализировались результаты назначения сульфасалазина 181 больному, не получавшему ранее базисные препараты. Было показано, что клиническая эффективность терапии среди больных с периферическим артритом была выше, чем среди пациентов с аксСпА.

Возможность терапии АС бисфосфонатами активно изучалась в конце прошлого века. С появлением ингибиторов ФНО $\alpha$  эти исследования практически прекратились. Однако в последнее время вновь появились сообщения на эту тему. Так, на конгрессе были представлены результаты сравнительного изучения эффективности неридроната (100 мг внутривенно) и инфликсимаба [AB0514] у 60 больных АС. Было показано, что за 6 мес лечения они практически одинаково снижают активность болезни (BASDAI снизился на 36 и 32% соответственно), улучшают функциональные возможности (BASFI снизился соответственно на 0,6 и 0,5), уменьшают боль. В то же время оба препарата практически не влияли на метрологические индексы. МПКТ на фоне терапии инфликсимабом за 6 мес терапии не изменилась, в то время как на фоне неридроната она несколько увеличилась в поясничном отделе позвоночника. Сделан вывод, что высокие дозы бисфосфонатов могут редуцировать клиническую симптоматику АС не менее эффективно, чем ингибиторы ФНО $\alpha$ .

Таким образом, прошедший конгресс EULAR показал явный прогресс в изучении патогенеза, клинических проявлений и терапии СпА.

## ЛИТЕРАТУРА

(в тексте в квадратных скобках с буквенно-цифровой аббревиатурой указаны ссылки на тезисы в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases*, June 2013; Volume 72 Supplement 3)

1. Авдеева АС, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Европейский конгресс ревматологов (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.) – проблемы ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):590–7. [Avdeeva AS, Denisov LN, Nasonov EL. European Congress of Rheumatology (Madrid, 12–15 June 2013): problems on rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):590–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1554>.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–83. DOI: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.

# Стартовое рабочее совещание «Российский регистр пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами» (28 апреля 2014 г., Москва)

28 апреля состоялось рабочее совещание, посвященное созданию Российского регистра пациентов с АНЦА<sup>1</sup>-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ), совместной инициативы общественных организаций: Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», Российского диализного общества и Научного общества нефрологов России. Под председательством главного ревматолога Министерства здравоохранения Российской Федерации, президента Ассоциации ревматологов России академика РАН **Е.Л. Насонова**, почетного председателя Научного общества нефрологов России академика РАН **Н.А. Мухина** и главного нефролога Департамента здравоохранения г. Москвы, председателя Российского диализного общества профессора **Н.А. Томилиной** были заслушаны сообщения ведущих клинических центров, посвященные опыту ведения больных АНЦА-СВ, включая применение биологической анти-В-клеточной терапии, и обсуждены вопросы общероссийского регистра пациентов с АНЦА-СВ.

В работе совещания приняли участие главный ревматолог Московской области, проф. **А.В. Елонаков** (МОНИКИ), главный нефролог Ленинградской области **С.Г. Боровой** (ЛОКБ, Санкт-Петербург), **Т.В. Бекетова**, проф. **Г.В. Лукина**, проф. **А.И. Сперанский** (ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, Москва), проф. **Л.В. Козловская**, **П.И. Новиков** (Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва), **Л.С. Бирюкова**, **А.И. Загребнева**, **Д.И. Кузнеценко** (ГКБ №52, Москва), **Е.В. Захарова**, **О.В. Виноградова** (ГКБ им С.П. Боткина, Москва), **К.А. Лыткина**, **С.Ю. Чернышова** (ГКБ №4, Москва), **И.О. Смитиенко** (МЦ «Петровские ворота», Москва), **Р.С. Сайковский** (КБ №83 ФМБА, Москва), проф. **Е.В. Жилев** (Европейский медицинский центр, Москва), проф. **В.Н. Сорочкая** (ТОКБ, Тула), проф. **Л.А. Князева** (КОБ, Курск), **Н.И. Ломарева** (КРБ, Санкт-Петербург), **Ж.В. Бестаева** (ЛОКБ, Санкт-Петербург), **Р.Г. Мухина** (РКДБ, Казань), **Л.М. Валишина** (РКБ им. Куватова, Уфа), **Н.А. Плешкова** (ЯГБ, Ярославль), **А.В. Дмитриева** (ВОКБ №1, Воронеж).

Совещание открыл академик РАН **Н.А. Мухин**, руководитель Клиники им. Е.М. Тареева, основоположника изучения системных васкулитов в России. Остановившись на исторических этапах изучения системных некротизирующих васкулитов, особое внимание докладчик обратил на важность персонализированного подхода к ведению больных с этой тяжелой патологией.

Профессор **Н.А. Томилина** подчеркнула фатальный прогноз АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита (ГН) при отсутствии раннего адекватного лечения и отметила неоднородность групп пациентов, наблюдаемых врачами разных специальностей. Стационары нефрологического профиля аккумулируют пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом, что в первую очередь связано с высокой частотой быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) у больных АНЦА-СВ. При позднем назначении ритуксимаба (РТМ), на стадии терминальной почечной недостаточности, частота летального исхода достигает 62% (8 из 13 больных).

Академик РАН **Е.Л. Насонов** в своем докладе широко осветил вопросы номенклатуры, диагностики, патогенеза и современных стратегий лечения АНЦА-СВ, уникальной модели патологии человека.

**Т.В. Бекетова** доложила результаты работы Российского регистра применения РТМ при АНЦА-СВ, который был индуцирован по инициативе Ассоциации ревматологов России и ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в апреле 2011 г. и к настоящему времени включает 53 больных (37 – гранулематозом с полиангиитом, 14 – микроскопическим полиангиитом, 2 – эозинофильным гранулематозом с полиангиитом), получавших лечение РТМ в 14 городах России (в том числе 36 больных – в НИИР им. В.А. Насоновой). У 34% больных наблюдалось рефрактерное течение АНЦА-СВ, у 36% – высокая активность и/или неблагоприятные признаки прогноза, у 29% – непереносимость предшествующего лечения. Длительность проспективного наблюдения превышала 6 мес, повторные курсы РТМ проводили 25 пациентам, что в первую очередь потребовалось больным гранулематозом с полиангиитом с поражением легких. В условиях реальной отечественной клинической практики РТМ проявил высокую эффективность у больных АНЦА-СВ с хорошим профилем безопасности лечения. Среди 25 пациентов, прослеженных свыше 12 мес, ремиссия была достигнута у 92% больных, эффективность лечения возрастала при использовании повторных курсов РТМ в редуцированных дозах, частота серьезных инфекций составила 11% (результаты опубликованы в журнале «Научно-практическая ревматология» 2014, №2).

**П.И. Новиков** представил опыт Клиники им. Е.М. Тареева, в которой на протяжении 45 лет получили лечение более тысячи пациентов с различными формами системных васкулитов. Для лечения больных АНЦА-СВ наряду со стандартной терапией применяют анти-В-клеточные препараты. 53 пациентам с АНЦА-СВ проводили терапию РТМ, при этом отмечено, что ее эффективность была ниже у больных с гранулематозными проявлениями заболевания. 17 пациентов с АНЦА-СВ в настоящее время включены в клиническое испытание (BREVAS) по изучению эффективности белимумаба в сочетании с азатиоприном для поддержания ремиссии АНЦА-СВ.

**Е.В. Захарова** сообщила об успешном опыте применения РТМ у 6 больных с АНЦА-ассоциированным ГН, наблюдавшихся в отделении нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина. У 4 пациентов был диагностирован гранулематоз с полиангиитом, у 2 – микроскопический полиангиит, в 3 случаях отмечено рефрактерное течение заболевания, в 3 – рецидивирующее. В результате лечения у 100% больных была достигнута ремиссия, в одном случае в дальнейшем развился рецидив АНЦА-СВ; один летальный исход был обусловлен присоединением пневмонии.

**Л.С. Бирюкова** представила ретроспективный анализ результатов стандартной индукционной терапии в Московском городском нефрологическом центре при ГКБ №52 у 76 больных с морфологически подтвержденным диагнозом малоиммунного некротизирующего БПГН. У 85% пациентов присутствовала гиперпродукция АНЦА. Пятилетняя выживаемость достигала 73%, отмечено влияние возраста (выживаемость пациентов старше

<sup>1</sup>АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

60 лет не превышала 42%) и сопутствующего поражения легких. Пятилетняя «почечная выживаемость» составила 48%, эффективность лечения была тем выше, чем выше был процент интактных нефронов. При отсутствии распространенного нефросклероза своевременное начало терапии глюкокортикоидами в комбинации с цитостатиками может быть эффективным у 70–80% больных с АНЦА-ассоциированным БПГН.

**В.Н. Сороцкая** сообщила о результатах работы ревматологической службы Тульской области, отметив, что за последние годы сроки диагностики АНЦА-СВ сократились до 2–3 мес., в то время как 10 лет назад они достигали 2–3 лет. Продемонстрировано клиническое наблюдение эффективного применения многократных повторных курсов РТМ у больной рефрактерным гранулематозом с полиангиитом с тяжелым поражением ЛОР-органов и глаз.

В ходе обсуждения участники совещания констатировали, что достигнуты значительные успехи в улучшении ранней нозоло-

гической диагностики, получены новые данные по лечению АНЦА-СВ. Революционную роль сыграли высокотехнологичные методы лечения с использованием генно-инженерного биологического анти-В-клеточного препарата ритуксимаба, существенно улучшающие прогноз и исходы этих тяжелых заболеваний. В то же время нередко отмечаются большие организационные и финансовые сложности с обеспечением современного уровня обследования и необходимого регулярного высокотехнологичного лечения больных. Еще раз была подчеркнута важность совместного (в том числе междисциплинарного) обсуждения проблемы системных васкулитов.

После представления **Т.В. Бекетовой** регистрационной карты больных АНЦА-СВ и ее обсуждения регистрационная карта была принята как основа для создания базы данных больных АНЦА-СВ.

В заключение участники приняли совместную резолюцию:

#### **Совместная резолюция по результатам работы в рамках рабочего совещания по АНЦА-ассоциированным системным васкулитам**

На рабочем совещании обсуждались проблемы диагностики и терапии пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ) в Российской Федерации. Ведущие российские эксперты отметили особую значимость общенациональных регистров пациентов с редкими жизнеугрожающими заболеваниями. АНЦА-СВ относятся именно к таким состояниям и являются орфанными заболеваниями с фатальным прогнозом в отсутствие своевременной и адекватной иммуносупрессивной терапии. Высокая смертность, нередко быстро прогрессирующее течение заболевания, полиорганное поражение со сложной клинической картиной диктуют необходимость улучшения ранней диагностики АНЦА-СВ и обеспечения доступа пациентов к современным методам терапии в максимально короткие сроки от начала заболевания, что позволит увеличить выживаемость пациентов и уменьшить частоту тяжелых осложнений, в том числе хронической почечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний.

АНЦА-СВ относятся к мультидисциплинарной патологии, которой занимаются врачи различных специальностей. Основное участие в ведении пациентов принимают ревматологи, нефрологи, терапевты, врачи общей практики, а также пульмонологи, кардиологи, оториноларингологи, офтальмологи и другие специалисты. Профессиональные сообщества ведущих специалистов поддерживают необходимость создания Российского регистра пациентов, страдающих АНЦА-СВ, совместной инициативы общественных организаций: Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», Российского диалитического общества и Научного общества нефрологов России.

В основе Российского регистра пациентов с АНЦА-СВ будет лежать база данных, обновляемая на регулярной основе при технической поддержке третьей стороной (некоммерческой организацией-партнером). Анализ и публикация данных регистра пациентов с АНЦА-СВ будут проводиться не реже одного раза в год. Последующее распространение данных, обобщенных в регистре, в виде различного рода российских и международных публикаций, докладов, клинических рекомендаций по диагностике и лечению АНЦА-СВ будет осуществляться под эгидой и с согласия заявленных профессиональных общественных организаций и ведущих специалистов.