

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2014 (52) 5

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

Л.П. Ананьева — д.м.н., 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. Damjanov — 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

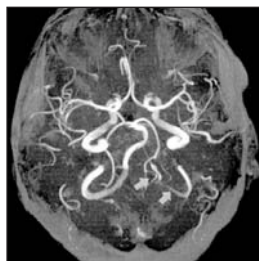


Фото на обложке:

Акимов В.С., Айвори М.А.,
Лищук С.В., Жилиев Е.В.

«Случай гигантоклеточно-
го артериита, проявивше-
гося дорсолатеральным ме-
дуллярным инфарктом
мозга».

Магнитно-резонансная ан-
гиограмма артерий голов-
ного мозга больной С. (без
контрастирования). Опре-
деляются протяженный
стеноз (указан стрелками)
левой позвоночной арте-
рии, а также отсутствие
задней левой соединитель-
ной артерии — разобщение
виллизиева круга

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия

В.В. Бадюкин, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

А.Б. Зборовский, Волгоград, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

А.Е. Каратеев, Москва, Россия

В.Н. Коваленко, Киев, Украина

В.И. Коненков, Новосибирск, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

А.М. Лиля, Санкт-Петербург, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

В.И. Макарова, Архангельск, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

В.П. Павлов, Москва, Россия

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

Я.А. Сигидин, Москва, Россия

Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

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. Zborovsky, Volgograd, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

A.E. Karateev, Moscow, Russia

V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine

V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia

N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

A.M. Lila, St. Petersburg, Russia

G.V. Lukina, Moscow, Russia

V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia

L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

V.P. Pavlov, Moscow, Russia

S.G. Radenska-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, 34А

Тел.: главный редактор (499) 614-4490

ответственный секретарь (499) 614-4285

зав. редакцией

Вера Николаевна Калмыкова

(499) 614-4490

e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна.

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

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

<http://www.rheumatolog.ru>

<http://www.elibrary.ru>

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

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

Научно-практическая ревматология,
2014;52(5):470–581

© ФГБУ «НИИР» РАМН

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»

Тираж — 3000 экз.

Подписной индекс в агентстве «Роспечать»

36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Развитие концепции спондилоартритов	474
<i>Эрдес Ш.Ф.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1)	477
<i>Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жилев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных	495
<i>Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В., Васильев В.И., Антелева О.А., Александрова Е.Н., Конева О.А., Цанян М.Э., Десинова О.В., Логвиненко О.А., Волков А.В., Хелковская-Сергеева А.Н., Новиков А.А., Алексанкин А.А., Насонов Е.Л.</i>	
Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов)	507
<i>Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Румянцева О.А., Урумова М.М., Шубин С.В., Годзенко А.А., Смирнов А.В., Тюхова Е.Ю., Глухова С.И., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда	513
<i>Подряднова М.В., Балабанова Р.М., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом	520
<i>Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Разумова И.Ю., Бадюкин В.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава	526
<i>Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г.</i>	
Характеристика ревматологической патологии в Республике Таджикистан на стационарном этапе	530
<i>Шукурова С.М., Ахунова М.Ф., Абдуллаев М.Ф., Хамроева З.Д., Каримова Г.Н.</i>	
Артродез плюснефалангового сустава I пальца у больных ревматоидным артритом с hallux valgus: выбор метода фиксации артрореза, осложнения, отдаленные результаты.	535
<i>Павлов В.П., Хренников Я.Б.</i>	
Отечественный препарат гиалуроновой кислоты Русвиск: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза.	538
<i>Васькова Н.В., Лесняк О.М.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите	545
<i>Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.</i>	

ОБЗОРЫ

Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов	553
<i>Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И.</i>	
Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом	562
<i>Таскина Е.А., Алексеева Л.И.</i>	

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Проблема метаболических нарушений при ювенильных артритах у детей, проживающих на территории Республики Мордовия	572
<i>Краснопольская А.В., Балькова Л.А., Корнилова Т.И., Самошкина Е.С.</i>	
Случай гигантоклеточного артериита, проявившегося дорсолатеральным медулярным инфарктом мозга	578
<i>Акимов В.С., Айвори М.А., Лишук С.В., Жилев Е.В.</i>	

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Spondyloarthritis: Evolution of a concept** 474
Erdes Sh.F.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed
by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1)** 477
*Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E., Lukina G.V.,
Zhilyaev E.V., Amirdzhanova V.N., Muraviyov Yu.V., Tchichasova N.V.*

ORIGINAL RESEARCHES

- Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients** 495
*Ananieva L.P., Soloviyov S.K., Beketova T.V., Vasiliev V.I., Antelava O.A.,
Aleksandrova E.N., Koneva O.A., Tsanyan M.E., Desinova O.V., Logvinenko O.A.,
Volkov A.V., Helkovskaya-Sergeeva A.N., Novikov A.A., Aleksankin A.A., Nasonov Ye.L.*
- Clinical profile of patients with early axial spondyloarthritis (Russian cohort of patients)** 507
*Gubar' E.E., Bochkova A.G., Dubinina T.V., Dyomina A.B.,
Rumyantseva O.A., Urumova M.M., Shubin S.V., Godzenko A.A.,
Smirnov A.V., Tyukhova E.Yu., Glukhova S.I., Erdes Sh.F.*
- Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity** 513
Podryadnova M.V., Balabanova R.M., Urumova M.M., Erdes Sh.F.
- Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis** 520
Godzenko A.A., Bochkova A.G., Rumyantseva O.A., Razumova I.Yu., Badokin V.V., Erdes Sh.F.
- Mechanisms of chronic pain at osteoarthritis of the knee** 526
Turovskaya E.F., Alekseeva L.I., Filatova E.G.
- Characteristics of rheumatic pathology in the Republic of Tajikistan as defined in hospital** 530
Shukurova S.M., Akhunova M.F., Abdullayev M.F., Khamroyeva Z.D., Karimova G.N.
- Arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint in patients with rheumatoid arthritis
and hallux valgus: choice of technique of arthrodesis fixation, complications and long-term results** 535
Pavlov V.P., Khrennikov Ya.B.
- Rusvisk: domestically developed product of hyaluronic acid:
assessment of efficacy and safety in early stages of knee osteoarthritis** 538
Vas'kova N.V., Lesnyak O.M.

ADVANCEMENT IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis** 545
Suponitskaya E.V., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L.

REVIEWS

- Risk factors of the knee osteoarthritis progression** 553
Kashevarova N.G., Alekseeva L.I.
- Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis** 562
Taskina E.A., Alekseeva L.I.

OBSERVATIONS FROM CLINICAL PRACTICE

- Problem of metabolic disorders in children with juvenile arthritis living in the Republic of Mordovia** 572
Krasnopolskaya A.V., Balykova L.A., Kornilova T.I., Shirokova A.A.
- The case of the giant-cell arteritis manifested as dorsolateral medullary infarction** 578
Akimov V.S., Ivory M.A., Lishchuk S.V., Zhilyaev E.V.

Развитие концепции спондилоартритов

Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Шандор
Федорович Эрдес;
erdes@iramn.ru

Contact:
Shandor Erdes;
erdes@iramn.ru

Поступила 06.06.14

Новая концепция спондилоартритов (СПА), предположительно для облегчения диагностики на ранней стадии болезни, выделяет аксиальный СПА (аксСПА), в который входят нерентгенологический аксСПА и анкилозирующий спондилит (АС). Однако такое разделение одной нозологии на две противоречит логике, а также Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр), и не подтверждается клиническими данными, что показано, в частности, в работе Е.Е. Губарь и соавт., опубликованной в данном номере журнала. Поэтому более правильным кажется рассматривать нерентгенологический аксСПА (при наличии сакроилиита, подтвержденного при МРТ) как начальную стадию АС. **Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; сакроилиит; классификация. **Для ссылки:** Эрдес Ш.Ф. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):474–476.

SPONDYLOARTHRITIS: EVOLUTION OF A CONCEPT

Erdes Sh.F.

A new concept in spondyloarthritis (SpA) aimed to ease the diagnosis of the early stages of the disease differentiates axial SpA without radiological signs of sacroiliitis and ankylosing spondylitis (AS). However, such division of the entire nosological entity into two is illogical. Moreover, it contradicts International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) and does not have a clinical proof (clinical data support), which was demonstrated in the work of E.E. Gubar et al. published in the present issue of the journal. Therefore it appears more reasonable to consider non-radiological axial SpA (with sacroiliitis confirmed by MRI) as an early stage of SpA.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; sacroiliitis; classification.

Reference: Erdes Sh.F. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):474–476.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-474-476>

Номенклатура в медицине меняется относительно редко, и происходит это под давлением новых данных об этиологии или патогенезе, эволюции болезни и способах ее лечения, которые с трудом укладываются в уже устоявшиеся каноны.

В середине 70-х годов прошлого века такой процесс начался в номенклатуре воспалительных заболеваний суставов, когда под давлением накопившихся клинических и генетических фактов была выделена группа так называемых серонегативных спондилоартритов (СПА) [1, 2]. К концу XX в. эта группа полностью сформировалась: часть первоначальных заболеваний были исключены, другие — ее дополнили. Также, вследствие того что к тому времени отпала необходимость дифференцировать эти заболевания, в первую очередь от ревматоидного артрита (РА), из названия постепенно ушло и определение — «серонегативный». К этому времени уже были разработаны, внедрены и активно использовались специально разработанные классификационные критерии СПА [3, 4], которые включали в себя анкилозирующий спондилит (АС), СПА, ассоциированные с псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника, реактивный артрит и недифференцированный СПА [5]. По мере развития новых диагностических методов, в первую очередь внедрения в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), появилась возможность диагностировать деструктивные изменения

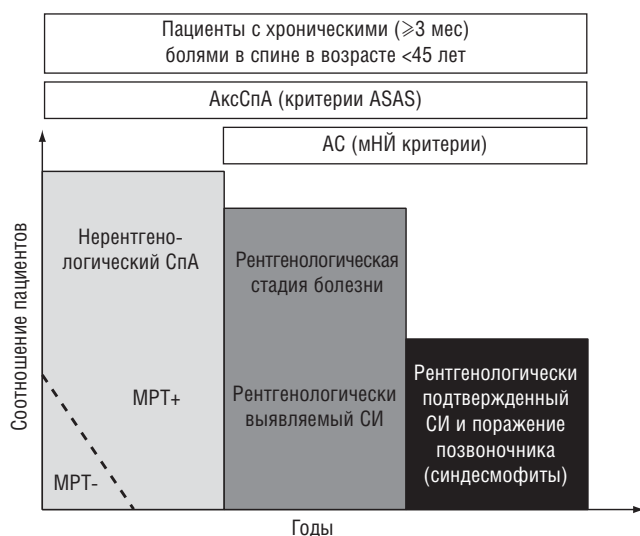
костной ткани, которые не выявлялись рентгенологическим методом, — ее воспаление (остеит) и дегенерацию (жировая дистрофия). Однако следует отметить, что до настоящего времени еще окончательно не ясна взаимосвязь между воспалением костной ткани и прогрессированием ее структурных повреждений.

С учетом результатов клинических исследований и данных новых методов визуализации устоявшаяся к концу XX в. классификация СПА стала претерпевать изменения. Сформировавшееся к началу XXI в. Международное сообщество по оценке спондилоартритов (Assessments of SpondyloArthritis international Society — ASAS) модифицировало концепцию этой группы, выделив в ее составе аксиальный СПА (аксСПА — воспалительные заболевания аксиального скелета, удовлетворяющие специально разработанным классификационным критериям) [6] и периферический СПА. Критерии для аксСПА (см. рисунок в статье Е.Е. Губарь и соавт., с. 508) позволяют классифицировать это заболевание двумя путями: с использованием методов визуализации (МРТ или рентгенография) и без них. Таким образом, хотя выявляемый с помощью МРТ или рентгенографии сакроилиит (СИ) имеет ключевое значение, диагноз аксСПА иногда можно поставить и без него. Схематично данная концепция представлена на рисунке (адаптировано из [7]). Численное соотношение показанных трех групп

в настоящее время не ясно. Возможно, что у части больных, имеющих по данным МРТ СИ, никогда не развивается рентгенологически диагностируемая стадия болезни («классический» АС), однако по клиническим характеристикам и по ответу на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) они практически не отличаются от пациентов, удовлетворяющих модифицированным Нью-Йоркским критериям болезни [8, 9], что показывает и представленная в данном номере журнала статья Е.Е. Губарь и соавт. [10]. Следует также учитывать, что современная терапия может предотвратить прогрессирование структурных повреждений [11, 12].

Термин «АС» применяется для обозначения полностью развившегося хронического воспалительного заболевания позвоночника, которое в итоге может привести к анкилозу позвонков, межпозвонковых и крестцово-подвздошных суставов. Однако в начале болезни анкилозов, конечно, нет, и многие годы болезнь развивается без их появления. К тому же известно, что даже при отсутствии соответствующей терапии столь выраженные пролиферативные явления в костной ткани развиваются не всегда. С другой стороны, диагноз классического АС, согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, может быть установлен лишь при выявлении признаков деструктивного поражения крестцово-подвздошных суставов на рентгенограмме. Однако хорошо известно, что рентгенологически выявляемый СИ развивается порой через многие годы от начала болезни, поэтому использование данных критериев приводит к запоздалой диагностике [13, 14] и, что важнее, к запоздалому началу эффективной терапии. Новая концепция СпА, которая предусматривает выделение дорентгенологического (нерентгенологического) аксСпА, направлена на устранение этой проблемы.

В то же время уже показано, что пациенты со СпА, не имеющие рентгенологического СИ, по степени функциональной недостаточности и характеру боли, не отличаются от больных с рентгенологически подтвержденным диагнозом АС; эти группы не различаются также по клиническому ответу на терапию иФНО α [8].



Клинический спектр аксСпА. мНЙ – модифицированные Нью-Йоркские критерии, (МРТ+) – СИ при МРТ, (МРТ-) – отсутствие признаков СИ на МРТ

Вопрос о взаимоотношении «классического» АС и рентгенонегативного аксСпА представляет как теоретический, так и практический интерес. Несколько лет назад было высказано предположение, что частота рентгенологически выявляемого СИ среди пациентов с аксСпА является в первую очередь функцией времени. В меньшей степени она подвержена влиянию некоторых наследственных и/или средовых факторов. Таким образом, отсутствие или наличие рентгенологического СИ при СпА соответствует разным стадиям одного и того же заболевания. Теоретически рассчитанная ранее вероятность развития СИ предполагает, что к 5-му году болезни он может быть обнаружен приблизительно у 50–70% пациентов, которые в дальнейшем будут соответствовать модифицированным Нью-Йоркским критериям АС, а у 15–20% рентгенологические признаки СИ отсутствуют и на 20-м году болезни [15]. Вероятно, рентгенологический СИ следует рассматривать скорее как маркер хронизации и/или тяжести, а не в качестве обязательного диагностического критерия болезни. Соответственно рентгенологический СИ является одним из следствий воспалительного процесса и сам по себе не отражает наличие активного воспаления. Для выявления последнего необходимы другие методы, среди которых в настоящее время наиболее доступным является МРТ. По данным Е.Е. Губарь и соавт. [10], 49,3% больных с аксСпА к 5-му году заболевания имели рентгенологический СИ и еще 30% – СИ, выявляемый при МРТ. Вероятно, всех этих больных можно рассматривать как имеющих АС, но находящихся на разных стадиях болезни. К тому же объединение больных аксСпА, имеющих и не имеющих рентгенологический СИ, позволяет обойти несколько неприятный аспект существующих критериев болезни, а именно – тонкую и очень субъективную грань между I и II рентгенологическими стадиями, которая отделяет пациента с диагнозом АС от пациента без этого диагноза. К тому же еще на заре появления рентгенологических критериев СИ, как и в дальнейшем, указывалось на сложности дифференцировки этих двух стадий [16, 17]. Похожий подход используется в отношении РА. В настоящее время диагноз этой болезни может быть установлен и при отсутствии костных эрозий [18], которые со временем формируются у большинства пациентов с РА. Кроме того, при раннем РА МРТ может показать воспаление костной ткани и эрозии, которые не видны при рентгенографии. Соответственно, было подтверждено ранее высказанное мнение, что эрозирование костной ткани скорее можно рассматривать как индикатор тяжести болезни, а не как обязательный диагностический признак [19]. По-видимому, сходный подход вполне закономерен и для АС.

Следует еще раз подчеркнуть, что по основным клиническим параметрам пациенты с рентгенологически подтвержденным СИ практически не отличаются от пациентов, у которых СИ выявляется только при МРТ. Однако возможно, что расхождение по наличию/отсутствию рентгенологического СИ связано с разной скоростью прогрессирования болезни у разных больных. Недавно было показано [20], что в одной группе больных АС может прогрессировать быстро, а в другой – медленно, причем у части пациентов рентгенологические изменения крестцово-подвздошных суставов в течение длительного времени могут не прогрессировать. Пример этому и результаты исследования Е.Е. Губарь и соавт. [10], в кото-

ром рентгенологически подтвержденный диагноз АС к 5-му году заболевания установлен у половины пациентов с аксСпА, и еще у части имелись только МРТ-признаки СИ, т. е. вполне возможно, что, несмотря на сходство клинических проявлений, часть пациентов данной выборки относится к группе быстрого, а другая — медленно прогрессирующего при практически общей схожести клинических проявлений.

Таким образом, новая концепция СпА, в которой выделен аксСпА, включающий нерентгенологический аксСпА и АС, может облегчить диагностику на ранней стадии болезни. Но такое разделение одной нозологии на две противоречит логике, а также Международной статистической классификации болезней и проблем, связан-

ных со здоровьем (10-й пересмотр), которой мы должны руководствоваться в нашей практической деятельности. Поэтому более правильным кажется рассматривать нерентгенологический аксСпА (при наличии СИ, подтвержденного при МРТ) как начальную стадию АС.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53:343–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197409000-00002>.
2. Wright V, Moll JMH. Seronegativespondyloarthritis. Amsterdam: North Holland publishing; 1976.
3. Amor D, Dougados M, Mijiyava M. Criteria of the classification of spondyloarthropathy. *Rev Rhum Mal Osteoart*. 1990;57(2):85–9.
4. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780341003>.
5. Арабабова ЭР. Серонегативные спондилоартриты. В кн.: Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Москва; 1997. 520 с. [Agababova ER. Seronegative spondyloarthritis. In: *Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam. Revmaticheskie bolezni* [Guide to internal diseases. Rheumatic diseases]. Moscow; 1997; 520 p.]
6. 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;68:777–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.108233>.
7. Isdale A, Keat A, Barkham N, et al. Expanding the spectrum of inflammatory spinal disease: AS it was, as it is now. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2103–05. DOI: 10.1093/rheumatology/ket244.
8. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis. Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:717–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24483>.
9. Callhoff J, Sieper J, Wei A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205322.
10. Губарь ЕЕ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):507–12. [Gubar' EE, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Klinicheskaya kharakteristika bol'nykh rannim aksial'nym spondiloartritom (rossiiskaya kogorta patsientov). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practic*. 2014;52(5):507–12. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-507-512>
11. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA B27 positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:946–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24408>.
12. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomized placebo controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:81522. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201766>.
13. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23:61–6.
14. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в общеклинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;(2):43–48. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(2):43–48. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1415>.
15. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000–8. DOI: 10.1002/art.20990.
16. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacroiliitis in eight populations. *Ann Rheum Dis*. 1966;25:528–33.
17. Van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulp G, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis*. 2003;62:519–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.6.519>.
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81. DOI: 10.1002/art.27584.
19. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2128–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11076>.
20. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis — evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol*. 2009;36(5):997–1002. DOI: 10.3899/jrheum.080871.

Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1)

Насонов Е.Л.^{1,4}, Мазуров В.И.², Каратеев Д.Е.¹, Лукина Г.В.^{1,3},
Жияев Е.В.³, Амирджанова В.Н.¹, Муравьев Ю.В.¹, Чичасова Н.В.⁴

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;
³Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
⁴Кафедра ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³117049, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia; ³N.I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No1, Moscow, Russia;
⁴Rheumatology Department I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., St.Petersburg, 191015;
³8, Leninsky prospekt, Moscow, 117049; ⁴8, build. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; sokrat@irramn.ru

Contact: Eugeny Nasonov; sokrat@irramn.ru

Поступила 25.08.14

Представлены новые рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) по лечению ревматоидного артрита (РА), адаптирующие современную концепцию фармакотерапии этого заболевания – «Лечение до достижения цели». Согласно рекомендациям основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания. Для реализации этой цели терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) должна назначаться всем пациентам с РА как можно раньше, а эффективность терапии – тщательно контролироваться и модифицироваться в зависимости от активности заболевания. Акцентируется внимание на применении метотрексата (МТ) в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Раннее назначение МТ (в том числе в форме для подкожного введения) должно стать обязательным компонентом лечения РА на всех стадиях болезни. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включающие ингибиторы фактора некроза опухоли α , ингибиторы рецепторов интерлейкина 6 (тоцилизумаб), анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб) и блокаторы активации Т-лимфоцитов (абатацепт). Терапия тофацитинибом (ингибитор JAK) оправдана у пациентов, резистентных к стандартным БПВП и ГИБП. Все ГИБП и тофацитиниб предпочтительнее применять в комбинации с МТ (или другими БПВП).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; стратегия «Лечение до достижения цели»; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; метотрексат.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494.

PROJECT: RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPED BY ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA» – 2014 (PART 1)

Nasonov E.L.^{1,4}, Mazurov V.I.², Karateev D.E.¹, Lukina G.V.^{1,3},
Zhilyaev E.V.³, Amirdzhanova V.N.¹, Muraviyov Yu.V.¹, Tchichasova N.V.⁴

Authors report new recommendations of All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» (ARR) on treatment of rheumatoid arthritis (RA), which adapts contemporary concept accepted in the respective field of pharmacotherapy known as «Treat to Target». According to it, the main objective of RA pharmacotherapy is a remission (or low disease activity). To achieve it, disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) should be administered to all RA patients as early as possible, with efficacy monitoring and therapy correction according to the disease activity. Special attention has been paid to the use of methotrexate (MTX) as «the gold standard» of RA pharmacotherapy and the key component of «Treat to Target» strategy. Early MTX administration (including subcutaneous injections) should become an obligatory component of RA treatment at all stages of the disease. If MTX is not efficient or not well tolerated (including subcutaneous form of the drug) as monotherapy or combined with conventional DMARD, biological agents should be used. Those include TNF α inhibitors, antagonist of interleukin-6 receptor (Tocilizumab), anti-B-cell drugs (Rituximab) and agents blocking T-cell activation (Abatacept). Tofacitinib therapy (JAK inhibitor) is indicated in patients who are resistant to conventional DMARDs and biologics. All biologics and Tofacitinib are more effective in combination with MTX (or other DMARD).

Key words: rheumatoid arthritis; «Treat to Target»; disease modifying anti-rheumatic drugs; biologics; methotrexate.

Reference: Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):477–494.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>

Ревматоидный артрит (РА) – иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным

артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1, 2]. В последние годы для лечения РА разработан широкий спектр инновационных генно-инженерных

биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [3–5]. К ГИБП, официально зарегистрированным для лечения РА, относят класс препаратов, получивших название ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α): этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ). Недавно разработан первый «таргетный» (ингибитор Янус-киназы — JAK) синтетический базисный противовоспалительный препарат (БПВП) для перорального приема — тофацитиниб (ТОФА), блокирующий синтез некоторых важных медиаторов ревматоидного воспаления и в этом отношении напоминающий ГИБП.

Применение ГИБП в комбинации со стандартными БПВП позволило существенно повысить эффективность терапии РА, по крайней мере в отношении ближайших исходов. Однако кардинальное улучшение прогноза связано не только с внедрением инновационных лекарственных средств, но и с совершенствованием стратегии фармакотерапии РА [6]. Основой современной стратегии лечения РА, которая формулируется как «Лечение до достижения цели» (Treat to Target — T2T), является максимально быстрое достижение ремиссии заболевания [7, 8]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии в дебюте болезни («окно возможности»). Материалы недавних клинических исследований, основанных на принципах стратегии «Лечение до достижения цели», ключевым препаратом при проведении которых был метотрексат (МТ), а также открытых наблюдательных исследований и Национальных регистров дополняют результаты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Они послужили основанием для разработки новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению РА [9, 10]. Предпосылками для реализации этой стратегии и новых рекомендаций стало создание новых классификационных критериев РА, акцентированных на ранней диагностике заболевания [11], критериев ремиссии [12], совершенствование классификации противовоспалительных препаратов, использующихся для лечения РА [13]. Общие принципы стратегии «Лечение до достижения цели» при РА включают следующие основные положения [7]: лечение следует проводить на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога; основная цель лечения направлена на улучшение качества жизни; это достигается путем контроля симптомов заболевания, предотвращения деструкции и нарушения функции суставов, сохранения социальных возможностей пациента; важнейший путь для достижения этой цели — подавление воспаления; оценка эффективности лечения с помощью стандартизованных индексов активности заболевания и соответствующего подбора терапии способствует повышению эффективности терапии РА. В настоящее время стратегия «Лечение до достижения цели» инкорпорируется в национальные рекомендации по лечению РА, разработанные во многих странах мира [17–35].

Все это вместе взятое послужило основанием для разработки проекта российских рекомендаций по лечению РА (часть 1), подготовленных группой экспертов Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) [14]. Проект рекомендаций был обсужден на совещаниях профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «ревматология» 28.09.2012 г. (протокол №7), 16.03.2013 г. (протокол №9), 05.10.2013 г. (протокол №10) и пленуме правления АРР (2013 г., Москва).

Цель рекомендаций — оптимизация лечения РА с использованием стандартных БПВП и инновационных ГИБП на основе современных достижений в области диагностики и фармакотерапии этого заболевания.

При подготовке проекта рекомендаций эксперты АРР основывались на следующих источниках информации:

- 1) материалы предыдущих версий российских рекомендаций по лечению РА [15, 16];
- 2) публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE: основные РКИ, систематические обзоры и метаанализы, оценивающие эффективность лекарственных препаратов, применяющихся для лечения РА (частично представлены в монографии [5]);
- 3) рекомендации международных (EULAR) [8, 9], NICE (National Institute of Clinical Excellence) [23] и ведущих национальных ассоциаций ревматологов — США (Американская коллегия ревматологов — ACR) [20, 21], Канады [22], Великобритании [18, 19], Шотландии [26], Франции [33], Испании [27], Швеции [25], Германии [35] и других стран по лечению пациентов с РА.

Для оценки качества и силы доказательств использована общепринятая рейтинговая система.

Уровень доказательности	Характеристика
A	Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
B	Высококачественный обзор или систематический обзор когортных исследований либо исследований случай–контроль, или высококачественное когортное исследование либо исследование случай–контроль с очень низким уровнем систематической ошибки, или РКИ с невысоким риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
C	Когортное исследование, либо исследование случай–контроль, либо контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
D	Описание серии случаев, или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

Рекомендации

Рекомендация 1. Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (*уровень доказательности А*), снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания (*уровень доказательности С*).

Комментарий. У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии (или низкой активности), функциональный статус, трудоспособность и прогноз заболевания (снижение риска кардиоваскулярной патологии и летальности) лучше, чем у пациентов, у которых сохраняется умеренная или высокая активность заболевания [36–45].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [20, 22–35] и APP [14].

Рекомендация 2. Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения — врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (*уровень доказательности С*).

Комментарий. Функциональное состояние пациентов, находящихся под наблюдением ревматологов, лучше, чем у наблюдаемых врачами общей практики [46–51]; мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить негативное влияние коморбидной патологии на течение и прогноз заболевания.

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [19, 24, 25, 28, 33] и APP [14, 15].

Рекомендация 3. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта (*уровень доказательности С*).

Комментарий. Курение, ожирение и пародонтит — факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения БПВП и ингибиторами ФНО α , увеличения летальности, в том числе кардиоваскулярной [52–55]; регулярная физическая активность улучшает функциональный статус и способствует сохранению трудоспособности пациентов [56].

Поддержано рекомендациями APP [14, 15].

Рекомендация 4. Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), БПВП и ГИБП (*уровень доказательности А*).

Комментарий. При РА доказана эффективность симптоматической терапии НПВП [57–59] и «патогенетической» терапии ГК [60–62], БПВП [63–65] и ГИБП [66–68]; немедикаментозные методы способствуют повышению эффективности лекарственной терапии, коррекции деформаций суставов, но их влияние на прогноз заболевания не доказано [69, 70].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [16–34] и APP [14, 15].

Рекомендация 5. Для уменьшения болей в суставах применяют НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект (*уровень доказательности А*).

Комментарий. НПВП не влияют на прогрессирование деструкции суставов, прогноз заболевания, могут вызывать тяжелые нежелательные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др., поэтому их применение должно быть ограничено [57–59].

Поддержано рекомендациями EULAR [57, 59], национальных ассоциаций ревматологов [17, 19, 28, 34] и APP [14, 15, 58].

Рекомендация 6. Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес от момента появления симптомов поражения суставов (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Раннее назначение БПВП способствует более быстрому достижению ремиссии, ассоциируется с улучшением исходов РА [71–73]; эффект терапии на ранней стадии заболевания позволяет прогнозировать эффективность последующей терапии [74]; для ранней диагностики РА следует использовать критерии ACR/EULAR (2010) [11, 75, 76].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [17–35] и APP [14, 15].

Рекомендация 7. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 мес), модифицировать план лечения в зависимости от активности заболевания (*уровень доказательности А*); оценка эффективности терапии должна основываться на стандартизованных индексах, включающих клинико-лабораторные признаки воспаления суставов, функциональное состояние и трудоспособность пациентов; прогрессирование деструкции следует оценивать каждые 6–12 мес при раннем РА и каждые 12 мес при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, независимо от ее клинической эффективности (*уровень доказательности В/С*).

Комментарий. Доказана более высокая эффективность тщательно контролируемой терапии БПВП и ГИБП по сравнению с рутинной клинической практикой [77, 78].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [20–35] и APP [14].

Рекомендация 8. МТ — препарат «первой линии», должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (*уровень доказательности А*) и недифференцированным артритом (НДА) при высокой вероятности развития РА (*уровень доказательности С*).

Комментарий. МТ позволяет эффективно контролировать симптомы и прогрессирование деструкции суставов, обладает удовлетворительным профилем безопасности при длительном приеме у пациентов как с ранним, так и с развернутым РА [79–83]; лечение МТ замедляет прогрессирование НДА в РА [84–87]; у пациентов с РА соотношение эффективность/безопасность/стоимость — в пользу монотерапии МТ (в сочетании с ГК или без них) по сравнению с комбинированной терапией МТ и други-

ми стандартными БПВП и ГИБП или монотерапией ГИБП [88–126].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9, 130], национальных ассоциаций ревматологов [17–35, 127–129] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 9. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), исследовать лабораторные параметры (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (вирус иммунодефицита человека – ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенографическое исследование грудной клетки (уровень доказательности С); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (уровень доказательности В).

Поддержано рекомендациями EULAR [82], национальных ассоциаций ревматологов [127–129] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 10. Назначение МТ должно быть индивидуализированным. При отсутствии риска НР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости (уровень доказательности В).

Комментарий. Доказаны зависимость эффективности терапии от дозы МТ и целесообразность быстрой эскалации дозы для достижения оптимального терапевтического эффекта [131, 132].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9, 130], национальных ассоциаций ревматологов [127–129] и APP [130].

Рекомендация 11. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5–10 мг фолиевой кислоты в неделю не ранее чем через 24 ч после приема МТ (уровень доказательности А).

Комментарий. Прием фолиевой кислоты позволяет снизить риск НР [133].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9, 82] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 12. В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 мес; клиническую оценку НР следует проводить во время каждого визита пациентов (уровень доказательности С). Лечение МТ следует прервать при превышении концентрацией АЛТ/АСТ верхней границы нормы (ВГН) более чем в 3 раза; возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН после отмены МТ следует провести соответствующие диагностические процедуры.

Поддержано рекомендациями национальных ассоциаций ревматологов [19–21, 23, 34, 127–129] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 13. При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата (уровень доказательности В); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (уровень доказательности С).

Комментарий. Доказаны более высокие эффективность, переносимость [135–148] и биодоступность [149] подкожной лекарственной формы МТ по сравнению с таблетированной формой препарата; у пациентов с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью таблетированного МТ применение его подкожной формы позволяет снизить потребность в назначении ГИБП [150].

Поддержано рекомендациями EULAR [9] и национальных ассоциаций ревматологов [22, 27, 129].

Рекомендация 14. При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин (СУЛЬФ) (уровень доказательности В); применение гидроксихлорохина (ГХ) рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ (уровень доказательности В).

Комментарий. По данным рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), ЛЕФ и СУЛЬФ не отличаются от МТ по эффективности и переносимости [151–155], однако опыт их применения при РА в реальной клинической практике меньше, чем МТ; ГХ уступает по эффективности другим БПВП и не тормозит прогрессирование деструкции суставов [151]. Терапию СУЛЬФ и ГХ следует рекомендовать при наличии инфицирования вирусом гепатитов В, С и ВИЧ и в период беременности.

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [17–31, 33–35] и APP [14, 15].

Рекомендация 15. Назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих тщательного мониторинга (уровень доказательности А); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес от начала терапии).

Комментарий. Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии БПВП и ГК по сравнению с монотерапией БПВП [65, 94, 95, 112, 113]; длительный прием ГК (высокая кумулятивная доза) приводит к развитию НР и может увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений и ухудшать жизненный прогноз у пациентов с РА [156–159].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [19, 22, 25, 28, 158], NICE [23] и APP [14, 15].

Рекомендация 16. У пациентов с ранним активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза

и резистентность к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП в сочетании с ГК или без ГК (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и БПВП (СУЛЬФ и ГХ) по сравнению с монотерапией МТ [88, 112, 122–124]; комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ (в сочетании с ГК) не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП [112–116, 122–124, 159, 161].

Поддержано рекомендациями EULAR [9], национальных ассоциаций ревматологов [21], NICE [23] и APP [14, 15].

Рекомендация 17. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) либо комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить ГИБП (*уровень доказательности А*); до назначения ГИБП стандартные БПВП (включая подкожную форму МТ) должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 мес; лечение ГИБП целесообразно начинать с ингибиторов ФНО α , при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия (*уровень доказательности D*).

Комментарий. У пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью [161–182] и токсичностью [183–186], однако опыт применения ингибиторов ФНО α [187–190] в реальной клинической практике больше, чем препаратов с другими механизмами действия [191–194]; пошаговая интенсификация лечения (step-up) с использованием ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП, начиная с дебюта болезни [36, 102, 103, 120, 121].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [32–35], NICE [23], Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях [4] и APP [14].

Рекомендация 18. Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Доказана более высокая эффективность ГИБП в комбинации с МТ, чем монотерапии ГИБП [97, 102, 103, 195–210].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9].

Рекомендация 19. При плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) возможно проведение монотерапии ГИБП или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП (*уровень доказательности В*); препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия МТ [211] и АДА [212]; после отмены МТ монотерапия ТЦЗ не уступает по эффективности комбинированной терапии ТЦЗ и МТ [213, 214]; преимущества монотерапии ТЦЗ по сравнению с монотерапией другими ГИБП подтверждены материалами метаанализов [215, 216].

Поддержано рекомендациями EULAR [9].

Рекомендация 20. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО α следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ) (*уровень доказательности А*), или другого ингибитора ФНО α (*уровень доказательности В*), или ТОФА (*уровень доказательности В*); у пациентов, не получавших МТ, следует назначить оптимальную дозу этого препарата (*уровень доказательности С*).

Комментарий. По данным РПКИ, РТМ, АБЦ, ТЦЗ и ГЛМ [217–221] эффективны у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α ; материалы открытых исследований, национальных регистров и систематических обзоров свидетельствуют об эффективности замены одного ингибитора ФНО α на другой у пациентов, резистентных к первому ингибитору ФНО α , особенно при развитии вторичной неэффективности первого препарата [222–235]; у пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ), лечение РТМ более эффективно, чем замена одного ингибитора ФНО α на другой [236–241]; эффективность ТОФА у пациентов, резистентных к БПВП [240–245] и ингибиторам ФНО α [246], подтверждена материалами метаанализов [247–249].

Поддержано рекомендациями EULAR [9], Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях [4] и национальных ассоциаций ревматологов [33]; применение ТОФА впервые включено в рекомендации EULAR [9].

Рекомендация 21. РТМ целесообразно назначать в качестве «первого» ГИБП пациентам с РА, серопозитивным по РФ и/или АЦБ, имеющим другие клинические (ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.) и/или лабораторные (антинуклеарный фактор) проявления аутоиммунной патологии или противопоказания для назначения ингибиторов ФНО α (злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и др.), для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ (возможно, в низких дозах) не ранее чем через 6 мес после предыдущего курса (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Доказана эффективность РТМ при раннем и развернутом РА, более высокая у пациентов, серопозитивных по РФ и/или АЦБ [241]; по данным метаанализа, при проведении повторных курсов низкие дозы РТМ (1000 мг на курс) не уступают по эффективности высоким дозам препарата (2000 мг на курс) [250].

Поддержано рекомендациями EULAR [9, 193], национальных ассоциаций ревматологов [194] и APP [14].

Рекомендация 22. В случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (*уровень доказательности В/С*).

Комментарий. У пациентов, достигших стойкой ремиссии (не менее 6–12 мес) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП, возможно снижение дозы или отмена ингибиторов ФНО α [251–262], ТЦЗ [263–265], АБЦ [266] и РТМ [267]; при обострении возобновление терапии ГИБП в большинстве случаев позволяет достигнуть ремиссии без развития резистентности к лечению.

Поддержано рекомендациями EULAR [9] и национальных ассоциаций ревматологов [25, 29, 33], Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях [4].

Рекомендация 23. При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 мес) после прекращения лечения ГК и ГИБП целесообразно обсудить возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (уровень доказательности D).

Комментарий. У пациентов с развернутым РА отмена стандартных БПВП может приводить к обострению заболевания [251, 268–271]; стойкая ремиссия без поддерживающей терапии БПВП сохраняется очень редко [114].

Поддержано рекомендациями EULAR [9] и национальных ассоциаций ревматологов [29, 33].

Рекомендация 24. При выборе терапии необходимо учитывать характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний и безопасность терапии.

Комментарий. Высокая активность болезни ассоциируется с увеличением риска коморбидных заболеваний [272, 273], а эффективная терапия, в первую очередь МТ и ингибиторами ФНО α , снижает риск коморбидной патологии [274–277]; длительный прием ГК (высокая кумулятивная доза) ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности [158, 278].

Поддержано рекомендациями EULAR [9, 280] и национальных ассоциаций ревматологов [19, 30, 33, 279].

Обсуждение

Проблема фармакотерапии РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования лечения других хронических заболеваний человека, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, развитие которых также связано с хроническим воспалением. Применение ГИБП позволило существенно улучшить результаты лечения пациентов с РА и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе прогрессирования заболевания. Однако улучшение прогноза при РА зависит не только от применения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения, направленной на максимально быстрое достижение ремиссии – стратегия «Лечение до достижения цели» [7].

Новые рекомендации APP укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА в целом [281, 282] и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Важными достоинствами МТ являются снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и общей летальности [274, 275], низкая частота инфекционных осложнений [283]. Установлено отсутствие (или низкая частота) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА [284]. Более того, МТ потенцирует эффективность ГИБП (моноклональные антитела) за счет различных механизмов, в том числе снижая их иммуногенность [197, 285]. Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты), и особенно применение подкожной формы МТ, позволяет повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни. Создается впечатление, что «ответ» на ле-

чение МТ может быть своеобразным «биомаркером», позволяющим оценить характер течения, а возможно, и отдаленный исход РА, а также необходимость в назначении ГИБП [286]. Согласно новым рекомендациям APP лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА и, вероятно, пациентам с НДА при высоком риске трансформации болезни в РА; монотерапия МТ – перспективный подход в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО α и, возможно, другими ГИБП; раннее назначение подкожной формы МТ должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА независимо от применения ГК, других стандартных БПВП и ГИБП; у пациентов с активным РА, которым потенциально показаны назначение высокой дозы МТ или различные схемы комбинированной терапии, целесообразно начинать лечение не с таблетированной, а с подкожной формы МТ. Эти рекомендации находятся в русле современных тенденций в лечении РА. Так, по данным J.R. Curtis и соавт. [287], в США только около половины больных, которым инициировалось лечение ГИБП, принимали МТ в адекватных дозах (>15 мг/нед) и менее 5% – подкожную форму МТ. Полагают, что именно оптимизация лечения МТ, в первую очередь более широкое применение подкожной формы МТ, позволит существенно улучшить результаты лечения РА [287, 288] и снизить стоимость терапии за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП [150]. Это особенно важно в свете данных американского регистра CORRONA (COnsortium of Rheumatology Researchers Of North America), материалы которого продемонстрировали высокую частоту прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНО α и препараты с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [289], что в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ.

Лечение ГИБП (как классом препаратов) следует инициировать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) либо при отсутствии эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ или другими стандартными БПВП. Отсутствие ограничений для применения всех ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, мотивируется данными о сходной эффективности и безопасности РТМ, ТЦЗ и АБЦ и ингибиторов ФНО α . Все ГИБП более эффективны в комбинации с МТ (или другими БПВП), чем в виде монотерапии. Совсем недавно были получены данные о том, что именно комбинированная терапия МТ и ГИБП (ЭТЦ) позволяет снизить потребность в протезировании крупных суставов по сравнению с монотерапией этими препаратами [290].

В новых рекомендациях РТМ рассматривается как ГИБП «первой линии», хотя официально этот препарат зарегистрирован только для лечения пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО α . В то же время имеются многочисленные данные (в том числе полученные в России), свидетельствующие о сходной эффективности РТМ и других ГИБП у пациентов с ранним и развернутым РА. Применение РТМ может быть особенно оправданно у пациентов, имеющих ограничения для назначения ингибиторов ФНО α , – с лимфомами (и другими злокачественными новообразованиями) и демиелинизирующими заболеваниями ЦНС в анамнезе, риском реактивации латентной туберкулезной инфекции. Кроме того, РТМ самый не-

дорогой из применяемых в ревматологии ГИБП, особенно при использовании низкой дозы препарата, которая не уступает по эффективности стандартной дозе [250].

Комбинированная терапия МТ и ГИБП эффективнее монотерапии МТ, однако более чем у 1/3 пациентов на фоне монотерапии МТ наблюдается стойкое выраженное улучшение клинических проявлений РА и они не нуждаются в интенсификации терапии [123, 291]. При этом эффективность монотерапии МТ можно существенно повысить путем проведения короткого курса ГК в низких дозах, по крайней мере при раннем РА [292, 293]. Очевидно, что слишком раннее назначение ГИБП (и, вероятно, комбинированной терапии стандартными БПВП) не оправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска НР и стоимости лечения. При этом пошаговая интенсификация терапии (step-up) МТ и стандартными БПВП или ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни [281]. Данные, касающиеся улучшения отдаленного прогноза и возможности поддержания ремиссии без применения ГИБП при раннем назначении комбинированной терапии МТ и ГИБП (так называемая индукционная терапия), противоречивы [100, 117, 256, 260–262].

Согласно рекомендациям АРР при неэффективности БПВП и ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ТОФА (ингибитор JAK) — первого «таргетного» синтетического препарата для перорального приема, специально разработанного для лечения РА [294]. В настоящее время ТОФА зарегистрирован в США, Японии, Швейцарии и России, но пока не получил одобрения Европейского медицинского агентства [295–297]. Основными проблемами являются безопасность, стоимость препарата и небольшой опыт его длительного применения в реальной клинической практике. Хотя по данным метаанализа РПКИ частота НР на фоне лечения ТОФА такая же, как и при лечении ГИБП [298], обращает на себя внимание увеличение риска тяжелых инфекций (включая туберкулез и оппортунистические инфекции), а герпетическая инфекция встречается чаще, чем при применении ингибиторов ФНО α [299]. Учитывая доступность широкого спектра ГИБП с доказанной эффективностью и безопасностью, а также высокую стоимость терапии, в настоящее время мы рекомендуем применять ТОФА как препарат «третьей» линии — при недостаточной эффективности стандартных БПВП и ГИБП.

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.]
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2012;365:2205–19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1004965>.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201036>.
- Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 (Suppl II):i2–i45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201036>.
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013.]
- Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet*. 2009;374:430–2. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61432-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61432-X).
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task

К основным нерешенным проблемам фармакотерапии РА, которые должны привлечь внимание ревматологического сообщества, относятся следующие [9, 10]:

- Роль ГК (с учетом механизмов действия, длительности терапии, циркадных ритмов и др.) в комплексном лечении РА.
- Перспективы «индукционной» терапии с использованием не только ингибиторов ФНО α , но и других ГИБП (АБЦ, ТЦЗ и РТМ).
- Место ТОФА в комплексном лечении РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», эффективность ГИБП при резистентности к ТОФА и эффективность ТОФА при резистентности к АБЦ, РТМ и ТЦЗ.
- Тактика снижения дозы ГИБП и предикторы стойкой ремиссии после отмены ГИБП и стандартных БПВП.
- Значение лабораторных биомаркеров и инструментальных методов исследования (УЗИ, МРТ) в прогнозировании эффективности терапии БПВП (в первую очередь МТ) и ГИБП.
- Роль иммуногенности ГИБП и значение фармакокинетических и фармакодинамических исследований ГИБП с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

Мы надеемся, что новые рекомендации помогут врачам-ревматологам адаптировать новейшие достижения фармакотерапии РА, полученные на основании принципов «медицины, основанной на доказательствах», в реальную клиническую практику. Современные подходы к обеспечению безопасности лечения РА будут представлены в части 2 рекомендаций.

Прозрачность исследования

Проект российских рекомендаций по лечению РА был обсужден на совещаниях профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «ревматология» 28.09.2012 г. (протокол №7), 16.03.2013 г. (протокол №9), 05.10.2013 г. (протокол №10), пленуме правления АРР (июнь 2013 г.) и размещен на сайте АРР: www.rheumatolog.ru

Финансовые и другие взаимоотношения

Все авторы принимали участие в разработке рекомендаций и подготовке рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.

- force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
8. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
9. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573).
10. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
11. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>.
12. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>.
13. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:3–5. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204317](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317).
14. Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: <http://www.rheumatolog.ru/experts/national-guidelines> [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt)] [National recommendations about treatment of rheumatoid arthritis, 2013 (project)]. Available from: <http://www.rheumatolog.ru/experts/national-guidelines>
15. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
16. Насонов ЕЛ, редактор. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 118 с. [Nasonov EL, editor. *Lechenie revmatoidnogo artrita. Klinicheskie rekomendatsii* [Treatment of rheumatoid arthritis. Clinical recommendations.]. Moscow: Almaz; 2006. 118 p.]
17. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044354>.
18. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al.; British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and british health professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1167–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei215a>.
19. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al.; British Society for Rheumatology (Oxford), British Health Professionals in Rheumatology (Oxford) Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology (Oxford) and British Health Professionals in Rheumatology (Oxford) Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first two years). *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:436–9. DOI: [10.1093/Rheumatology \(Oxford\)/key450a](http://dx.doi.org/10.1093/Rheumatology (Oxford)/key450a).
20. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying ant rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23721>.
21. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:625–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21641>.
22. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology (Oxford) Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol.* 2012;39:1559–82. DOI: [10.3899/jrheum.110207](http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110207).
23. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults. NICE guidelines [CG79]. 2009. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nice-media/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
24. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guidelines for diagnosis and management of early rheumatoid arthritis; 2008. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: www.healthnetworks.health.wa.gov.au/docs/Clinical_guidelines_Rheumatoid_Arthritis.pdf; <http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletaldiseases>
25. Baecklund E, Forsblad d'Elia H, Tureson K. Guidelines for the pharmaceutical management of rheumatoid arthritis Swedish Society of Rheumatology. 2011. April 14. Available from: <http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis: SIGN Publication No. 48 2000; [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html>
27. GUIPCAR group. Update of clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid (Spain): Spanish Society of Rheumatology; 2011. 367 p.
28. Da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:135–74.
29. Ataman S, Borman P, Evcik D, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism. *Turk J Rheumatol.* 2011;26:273–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.5606/tjr.2011.046>.
30. Mok CC, Tam LS, Chan TH, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol.* 2011;30:303–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1596-y>.
31. El Zorkany B, Alwahshi HA, Hammoudeh M, et al. Suboptimal management of rheumatoid arthritis in the Middle East and Africa: could the EULAR recommendations be the start of a solution? *Clin Rheumatol.* 2013;32:151–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2153-7>.
32. Fonseca JE, Bernardes M, Canhao H, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis – October 2011 update. *Acta Reumatol Port.* 2011;36:385–8.
33. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology

- for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):287–97. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.05002.
34. Cardiel MH, Diaz-Borjon A, Vazquez del Mercado Espinosa M, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology (Oxford) Guidelines for the Pharmacologic Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Reumatologia Clinica*. 2014;19:227–40.
35. Wollenhaupt J, Albrecht K, Kruger K, Muller-Ladner U. The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2013;72:6–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-012-1093-6>.
36. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:64–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201247>.
37. Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:975–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007>.
38. Smolen JS, Han C, van der Heijde D, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:823–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.090019>.
39. Koevoets R, van der Heijde D. Being in remission or in low disease activity in rheumatoid arthritis: different meaning with the use of different composite scores. *Arthritis Rheum*. 2009;60(Suppl):957.
40. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3702–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30634>.
41. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, et al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:245–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201817>.
42. Gartner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: Associations with clinical joint assessment in remission. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2005–14. DOI:10.1002/art38016.
43. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1360–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091454>.
44. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1815–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.149260>.
45. Scire CA, Lunt M, Marshall T, et al. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1677–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203339.
46. Criswell LA, Such CL, Yelin EH. Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists. *J Rheumatol*. 1997;24:2290.
47. Yelin EH, Such CL, Criswell LA, Epstein WV. Outcomes for persons with rheumatoid arthritis with a rheumatologist versus a non-rheumatologist as the main physician for this condition. *Med Care*. 1998;36:513–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199804000-00007>.
48. Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with Rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med*. 1993;153:2229–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410190069009>.
49. Solomon DH, Bates DW, Panush RS, Katz JN. Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and musculoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodological standards. *Ann Intern Med*. 1997;127:52–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-127-1-199707010-00009>.
50. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:53–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20304>.
51. Bonafede MM, Fox KM, Johnson BH, et al. Factors associated with the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in newly diagnosed rheumatoid arthritis: a retrospective claims database study. *Clin Ther*. 2012;34:457–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.12.016>.
52. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:499–512. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker299>.
53. Sanberg ME, Bengtsson C, Kallberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205094.
54. Ellerby N, Matvey D, Packham J, et al. Obesity and comorbidity are independently associated with failure to achieve remission in patients with established rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206254.
55. De Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;68(5):218–24. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.28.
56. Iversen MD, Brawerman M, Iversen CN. Recommendations and the state of the evidence for physical activity interventions for adults with rheumatoid arthritis: 2007 to present. *Int J Clin Rheumatol*. 2012;7(5):489–503. DOI: 10.2217/ijr.12.53.
57. Whittle S, Colebatch A, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1416–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes032>.
58. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 167 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii* [Application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations]. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 167 p.]
59. Burmester G, Lanus A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinion of multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2010;70(5):818–22. DOI: 10.1136/ard.2010.128660.
60. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1010–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127332>.
61. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorti-

- coid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1560–7. DOI: 10.1136/ard.2007072157.
62. Da Silva JAP, Jacobs JWJ, Kirwan JR, et al. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. A review on safety: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:285–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.038638>.
 63. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systemic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148:124–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192>.
 64. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1004–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127225>.
 65. 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;73:510–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204588.
 66. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:976–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126573>.
 67. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:516–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
 68. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204575.
 69. Vliet Vliet TPM. Non-drug care for RA – is the era of evidence-based practice approaching? *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1397–1404. DOI: 10.1093/Rheumatology/key149.
 70. Oldfield V, Felson DT. Exercise therapy and orthotic devices in rheumatoid arthritis: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:353–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282fd17df>.
 71. Finckh A, Liang MH, Mugica C, et al. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2006;15:864–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22353>.
 72. Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:861–70. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.
 73. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;62:3537–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27692>.
 74. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22943>.
 75. Radner H, Neogi T, Smolen J, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classifications criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:114–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-20328.
 76. Sakellariou G, Scire CA, Zambon A, Caporali R. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2013;8:e56528.
 77. Knevel R, Schoels M, Huizinga TWJ, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:987–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126748>.
 78. Schipper LG, van Hulst LTC, Grol R, et al. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2154–64. DOI: 10.1093/Rheumatology/keq195.
 79. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1298–304. DOI: 10.1136/ard.2009.118307.
 80. 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;68:1105–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099861>.
 81. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.093690>.
 82. Visser K, Katchamart W, Losa E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094474>.
 83. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systemic review of 2008–2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disease, with focus on rheumatoid arthritis. *Rheumatismo*. 2013;65:207–18.
 84. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22525>.
 85. Kudo-Tanaka E, Matsushita M, Tsuji S, et al. Prevention of development of rheumatoid arthritis (RA) in patients with undifferentiated arthritis (UA) by very early therapeutic intervention of methotrexate (MTX). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):244. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.763>.
 86. Heimans L, Wevers-de Boer K, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(7):1356–61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203243.
 87. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:510–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.119016>.
 88. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162.

89. De Jong PHPD, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):113. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.382>.
90. Villeneuve E, Nam JL, Hensor E, et al. Preliminary results of a multicenter randomized controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63 (Suppl 10):2465.
91. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target Strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2865–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30494>.
92. Vermeer M, Kuper HH, Bernelet 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.* 2013;65:1219–26. DOI: [10.1002/acr.21984](http://dx.doi.org/10.1002/acr.21984).
93. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1292–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.142729>.
94. Baker M, Jacobs JW, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2012;156:329–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004>.
95. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisolone improves clinical and ultrasonography remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3838>.
96. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20568>.
97. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study – a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
98. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2013;73(3):536–43. DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-202433](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202433).
99. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in the patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1467–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24106>.
100. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:844–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201612>.
101. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24638>.
102. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4).
103. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. A two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:674–82. DOI: [10.1002/art.272668](http://dx.doi.org/10.1002/art.272668).
104. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.101121>.
105. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:39–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.137703>.
106. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl):OP041. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.246>.
107. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early arthritis: a randomized trial. *Lancet.* 1999;353:1568–73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08513-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08513-4).
108. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACO study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2072–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20351>.
109. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time. The eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1222–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24447>.
110. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R122. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3060>.
111. Hertland ML, Stengaard-Petersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1401–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21796>.
112. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21405>.
113. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid

- arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:406–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005>.
114. Markusse IM, Akdemir G, van den Broek M, et al. 10 year of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the BeST study): clinical and radiological outcome. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S62.
 115. Leirisalo-Repo M, Kautinen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2 year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:851–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201365>.
 116. Rantalaiho V, Kautanen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203497.
 117. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study; an investigator-initiated, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:654–61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202735.
 118. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:75–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-2034440.
 119. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy («COBRA-light») compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1071–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202818.
 120. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1429–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep261>.
 121. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, et al. Recovery of clinical but not radiographic outcome by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology (Oxford).* 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford)/key465.
 122. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus H, et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2824–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34498>.
 123. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al.; TEAR trial investigators. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis. Results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1985–94. DOI: 10.1002/art.38012.
 124. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al.; CSP 551 RACAT investigators. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369:307–18. DOI: 10.1056/NEJMoal303006.
 125. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomized, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379:1712–20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60027-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60027-0).
 126. De Cock D, Meyfroidt S, Joly J, et al. For remission induction with glucocorticoid bridging, methotrexate monotherapy is as effective as combination with other DMARDs, with fewer reported side effects: 4-month primary outcome of CareRa, a randomized induction strategy and treated-to-target trial in early RA. *Arthritis Rheum.* 2013;14 (abstract 14).
 127. Pavy S, Constantin A, Pham T, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2006;73:388–95.
 128. Katchamart W, Bourre-Tessier J, Donka T, et al. Canadian recommendation for use methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:1422–30. DOI: 10.3894/jrheum/090978.
 129. Tornero Molina J, Garcia FJB, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration route. *Reumatologia Clinica.* 2014;pii:S1699–258X(14)00059–X. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.02.012.
 130. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение 3):1–24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: methotrexate place. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(Suppl 3):1–24. (In Russ.)]
 131. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092668>.
 132. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011;78:587–92. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.01.010.
 133. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomi E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;5:CD000951. DOI: 1002/14651858.CD000951.pub2.
 134. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23144>.
 135. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol.* 1997;36:86–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/36.1.86>.
 136. Rozin A, Scharpira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parental administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:756–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.8.756>.
 137. Bingman SJ, Buch MH, Lindsay S, et al. Parental methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:1009–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep246>.
 138. Węgrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1232–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011593>.
 139. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:256–7. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh471>.
140. Osman A, Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432>.
 141. Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.12.1156>.
 142. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:102–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343294>.
 143. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PMJ, et al. Are switching from oral to subcutaneous methotrexate or additional of cyclosporine to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1849–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.124065>.
 144. Mainman H, McClaren E, Heycock C, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol.* 2010;29:1093–8. DOI: 10.1007/s10067-010-1500-09.
 145. Scott D, Claydon P, Ellis C, Buchan S. A retrospective study of the effect of switching from oral to subcutaneous (SC) methotrexate (MTX): the Methotrexate Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA (MENTOR) study. Glasgow, UK: British Soc Rheumatology (Oxford); 2012. P. 221.
 146. Hazlewood G. Subcutaneous delivery of methotrexate is associated with improved treatment survival compared to oral administration of the initial treatment of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(Suppl 10):627.
 147. Liakos A, Batley M, Hammond T, et al. Subcutaneous methotrexate is more efficacious and better tolerated than oral methotrexate: the experience of a large group of patients in the Rheumatology department of a district general hospital. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):672. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.593>.
 148. Mueller R, Schiff MH, Haile SR, von Kempis J. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: clinical data from Dt. Gallen cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2031.
 149. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205228.
 150. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimization analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who had have an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1605–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2318-z>.
 151. Van der Heijde DM, van Riel PL, Gribnau FW, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989;333:1036–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92442-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92442-2).
 152. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet.* 1999;353:259–66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09403-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09403-3).
 153. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:495–505. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3%3C495::AID-ANR4%3E3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C495::AID-ANR4%3E3.0.CO;2-U).
 154. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Int Med.* 1999;159:2542–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.21.2542>.
 155. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:220–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.58.4.220>.
 156. Kavanaugh A, Wells AF. Benefits and risk of low-dose glucocorticoid treatment in the patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology/keu135.
 157. Caporali R, Scire CA, Todoerti M, Montecucco C. The role of low-dose glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the biologic era. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(Suppl 78):S9–13.
 158. Roubille C, Richer V, Starnino T. The effects of the TNF inhibitors, methotrexate, NSAIDs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2) [P0169].
 159. Dernis E, Ruysen-Wtrand A, Mouterde C, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – practical modalities based on data from literature and expert opinion. *Join Bone Spain.* 2010;77:451–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.12.010.
 160. Ma MHY, Kingsley GH, Scott DL. A systemic comparison of combination DMARD therapy and tumor necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:91–8. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford)/kep331.
 161. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Dis.* 2008;9:52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-9-52>.
 162. Aaltonen KJ, Vikki LM, Malmiaara A, et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE.* 2012;7:e30275. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030275>.
 163. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Stat Med.* 2007;26:1237–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.2624>.
 164. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrated differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:225–30. DOI: 10.1136/ard.2011.200228.
 165. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2398–407.
 166. Kristensen LE, Christensen R, Biddal H, et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:411–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740701607067>.
 167. Wiens A, Venson R, Pharm D, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy.* 2010;30:339–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.4.339>.
 168. Schmitz S, Adams R, Walsh C, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:225–30. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200228>.
169. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2
 170. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:266–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.132134>.
 171. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:425–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.12.002>.
 172. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:1–7. DOI: 10.3109/03009742.2010.491834.
 173. Devine EB, Alfonso-Cristanch R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy*. 2011;31:39–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.1.39>.
 174. Roy S, Cifaldi MA. Number needed to treat for biologic therapies in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 3):432.
 175. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alergre-del Rau E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37:301–7. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x.
 176. Guyot P, Taylor P, Christensen R, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R204. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3537>.
 177. Turksta E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1885–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.608655>.
 178. Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:828–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.256>.
 179. Favalli EG, Pregnotato F, Biggoggero M, Meroni PL. The role of biologic agents in damage progression in rheumatoid arthritis: indirect comparison of data coming from randomized clinical trials. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2012;4:213–23. DOI: 10.1177/1759720X12449082.
 180. Pierreisnard A, Issa N, Barnette T, et al. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Join Bone Spain*. 2013;80:386–93. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.09.03.
 181. Jones G, Darian-Smith E, Kwok M, Winzenberg T. Effect of biologic therapy on radiologic progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? *Biologics*. 2012;6:155–61.
 182. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:28–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37711>.
 183. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: a systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;17:2275–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>.
 184. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analysis of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1136–45. DOI: 10.1136/ard.2008.091025.
 185. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
 186. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3.
 187. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (Oxford) regarding TNF alpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:627–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.10.001>.
 188. Caporali R, Conti F, Alivertini S, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology (Oxford). I Efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(Suppl 66):S7–14.
 189. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1197–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq006a>.
 190. Goeb V, Ardizzone M, Arnaud L, et al.; Club Rhumatismes at Inflammations (CRI). Recommendations for using TNFα antagonists and French clinical practice guidelines endorsed by French National Authority for health. *Join Bone Spain*. 2013;80:574–81. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.09.001.
 191. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, et al. Consensus state on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:482–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202469>.
 192. Malavia AP, Ledingham J, Bloxham J, et al.; BSR Clinical Affairs Committee and Standards, audit and Guidelines Working Group, the BHPR. The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology/ker168.
 193. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:909–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2010-144998.
 194. Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, et al. BSR and BHPR guidelines on the use of Rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2311–3. DOI: 10.1093/Rheumatology/ker106a.
 195. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432201>.
 196. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two year radiographic and clinical outcome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1443–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10308>.
 197. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomized CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204769.

198. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1914–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201544>.
199. Pope JE, Haraoui B, Thorne JT, et al. The Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study: a randomized trial of discontinuation methotrexate after 6 months or etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203684.
200. Kameda H, Kanbe K, Sato E, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from JESMR study. *J Rheumatol.* 2011;38:1585–92. DOI: 10.3899/jrheum.110014.
201. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1786–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21830>.
202. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to AR and EULAR criteria in patients with established RA: results from South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:495–99. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford)/ken002.
203. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborec P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from six-year observational study in South Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R174.
204. Hertland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:22–32. DOI: 10.1002/art.27227.
205. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Long-term retention of tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol.* 2012;39:1179–84. DOI: 10.3899/jrheum.111125.
206. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis.* 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204020.
207. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology (Oxford) Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:583–9. DOI: 10.1136/ard.2010.139774.
208. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systemic review. *Clin Ther.* 2011;33:901–3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.06.001.
209. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):62.
210. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, et al. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford)/key/302.
211. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105197>.
212. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381:1541–50. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0).
213. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:43–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201282.
214. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenetic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:803–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204761.
215. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systemic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:583–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202470.
216. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patients reported outcome (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate to conventional DMARDs – a systemic review and network meta-analysis. *Health Quality Life Outcome.* 2014;12:102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-12-102>.
217. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
218. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.074773>.
219. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:547–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.074773>.
220. Emery P, Keystone E, Tony H-P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1516–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092932>.
221. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374:210–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60506-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60506-7).
222. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthritis Rheum.* 2007;57:448–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22617>.

223. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1881>.
224. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, et al. Adalimumab (Humira®) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade®) or etanercept (Enbrel®): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:353–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740510026887>.
225. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumor necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1861–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201324>.
226. Burmester GR, Kary S, Unnebrink K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab is effective for patients with and without history of other anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(Suppl 1):i89–111.
227. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis – a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011;30:1447–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1779-1>.
228. Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, et al.; ARTIS group. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204714.
229. Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, et al. The effectiveness of anti-TNF- α therapies when used sequential in rheumatoid arthritis patients: a systemic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2313–21. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford) keq169.
230. Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Koncz T, et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis with inadequate response to tumor necrosis factor- α inhibitors. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3249>.
231. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumor necrosis factor inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systemic review and indirect pair wise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1303–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200490.
232. Remy A, Avouac J, Gossec L, et al. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor- α inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor- α inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:96–103.
233. NICE. Rheumatoid arthritis – drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: final appraisal determination. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/61/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/>
234. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after failure of a tumor necrosis factor inhibitor: a systemic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(4):1–278.
235. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a systemic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2252–61. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford)/kes217.
236. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al.; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1417–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22520>.
237. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumor necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:387–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105064>.
238. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology (Oxford) Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1108–15.
239. Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNF- α inhibitors exposure. *Joint Bone Spine*. 2012;79:281–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.002>.
240. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203993.
241. 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; 2011. С. 55–93. [Nasonov EL. Application rituximab at rheumatoid arthritis. In: *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2011. P. 55–93.]
242. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508–19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
243. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495–507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
244. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12-month data from a 24-month phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:559–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37816>.
245. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2014;370:2377–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310476>.
246. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:451–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.
247. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1414–24. DOI: 10.1007/s10067-013-2329-9.
248. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2103;14:332. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-332>.

249. Vieira MC, Wallenstein G, Bradley J, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014;72(Suppl 3):619. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1841>.
250. Bredermeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:228–35. DOI: 10.1002/acr.22116.
251. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: expletory analysis from the BeST study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:315–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.136556>.
252. Van der Maas A, Kievit W, van der Bemt BJE, et al. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1849–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200945.
253. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204016.
254. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S336.
255. Hariga M, Takeuchi T, Tanaka Y, et al. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol*. 2012;22(6):814–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-011-0586-5>.
256. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann RM, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 3):iii27.
257. Fautrel B, Gandjbakhch F, Foltz V, et al. Targeting the lowest efficacious dose for rheumatoid arthritis patients in remission: clinical and structural impact of a step-down strategy trial based on progressive spacing of TNF-blocker injections (STRASS trial). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.271>.
258. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X.
259. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomized controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014;383:321–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1.
260. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Very high rates are achieved by methotrexate and intraarticular glucocorticoids independent of induction therapy with adalimumab; year 2 clinical results of an investigator-initiated randomized, controlled clinical trial of early, rheumatoid arthritis (OPERA). *Arthritis Rheum*. 2013;65 (Suppl):S1148.
261. Emery P, Hamoudou M, Fitzgerald M, et al. Induction of remission in patients with up to 12 months of moderate-to-severe rheumatoid arthritis symptoms treated with etanercept plus methotrexate over 52 weeks. *Arthritis Rheum*. 2012;64 (Suppl):S1077.
262. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):399.
263. Nampei A, Nagayama Y. Discontinuation of tocilizumab after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):877. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2618>.
264. Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1069–73. DOI: 10.3899/jrheum.121427.
265. Durez P, Depresseux G, Nzeusseu Toukar A, et al. Rate or remission by tocilizumab or methotrexate induction therapy in early active rheumatoid arthritis: results of the TOMERS trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):623. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1852>.
266. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis – ORION study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):613. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1826>.
267. Batticciotto A, Varisco V, Antiville M, et al. Dose reduction in patients with rheumatoid arthritis responding to the standard rituximab regimen. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 1):877. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2619>.
268. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1823–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105577>.
269. Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomized placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347:347–52. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90535-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90535-8).
270. Ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkman BA. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:235–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.4.235>.
271. Van der Woude D, Visser K, Klarenbeek NB, et al. Sustained drug-free remission in rheumatoid arthritis after DAS-driven or non-DAS-driven therapy: a comparison of two cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1120–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker516>.
272. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67:64–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.059980>.
273. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692–701. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21675>.
274. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
275. Wasco MCM, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:334–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37723>.

276. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatologic register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from British Society for Rheumatology (Oxford) Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22809>.
277. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumor necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:518–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq316>.
278. Del Rincon I, Battaforano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013. DOI 10.1002/art.38210.
279. Pereira IA, da Mota LMH, Cruz BA, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology (Oxford) Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:474–95.
280. 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;69:325–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.113696>.
281. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
282. Pincus T, Kathryn A, Gibson MD, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis.* 2013;71 (Suppl 1):S9–19.
283. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:867–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep101>.
284. Bourre-Tessier J, Haraou B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review. *J Rheumatology (Oxford).* 2010;37:1416–21. DOI: 10.3899/jrheum.090153.
285. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1914–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201544>.
286. Dougados MR, van der Heijde DM, Brault Y, et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: finding from a randomized study (COMET). *J Rheumatol.* 2014. DOI: 10.3899/jrheum.131238.
287. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res.* 2014. DOI: 10.1002/acr.22383.
288. Alsaedi S, Keystone EC. Oral or subcutaneous methotrexate for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014. DOI: 10.1038/nrreum.2014.129.
289. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology (Oxford) Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):71.
290. Asai S, Kojima T, Oguchi T, et al. OP0069 Concomitant methotrexate affect the incidence of large joint replacement surgery in the rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:86–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1502.
291. Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K, et al. The early rheumatoid arthritis patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responder's population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:186–91. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200038.
292. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnette T, et al. THU0116 Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:218. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5840.
293. Verschueren P, de Cock D, Corluy L, et al. THU0137 Associated with a glucocorticoid bridging scheme, methotrexate is as effective alone as in combination with other DMARDs for early rheumatoid arthritis, with fewer reported side effects: 16 weeks remission induction data from the CARERA trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:226. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2137.
294. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>.
295. European Medical Agency. Xeljanz. 2013; accessed 25 May, 2014) Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002542/smops/Negative/human_smo_p_000501.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
296. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 22–25 July 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
297. Pfizer. Pfizer Receives CHMP Negative Opinion Regarding Marketing Authorization In Europe For Rheumatoid Arthritis Treatment XELJANZ (tofacitinib citrate). 2013; accessed 25 May 2013. Available from: <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-receives-chmp-negative-opinion-regarding-marketing-authorization-europe-rheumat>
298. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013, April 18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203116.
299. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA.* 2013;309:887–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.1099>.

Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных

Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В., Васильев В.И., Антелав О.А., Александрова Е.Н., Конева О.А., Цанян М.Э., Десинова О.В., Логвиненко О.А., Волков А.В., Хелковская-Сергеева А.Н., Новиков А.А., Алексанкин А.А., Насонов Е.Л.

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

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

Контакты: Лидия
Петровна Ананьева;
ananieva@iramn.ru

Contact: Lidiya
Ananieva;
ananieva@iramn.ru

Поступила 06.08.14

Цель — оценить эффективность и переносимость лечения ритуксимабом (РТМ) у больных с тяжелыми иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) — системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД), системными васкулитами (СВ), болезнью Шегрена (БШ) и дерматомиозитом/полимиозитом (ДМ/ПМ).

Материал и методы. Проведен анализ эффективности и клинических исходов у 229 больных с ИВРЗ: СКВ (n=97), СВ (n=50), ССД (n=40), БШ (n=23) и ДМ/ПМ (n=19). Лечение РТМ проводилось в сочетании с ранее проводимым лечением глюкокортикоидами (ГК) и/или иммуносупрессивными препаратами (ИСП), при этом у большинства отмечены рефрактерное течение или плохая переносимость стандартной терапии. Оценка эффективности лечения проводилась в каждой группе по принятым для этого заболевания показателям. Для сравнения клинического ответа на лечение между группами применены градации, использованные в международных регистрах: полный (хороший) ответ, частичный ответ и отсутствие ответа. Средняя длительность наблюдения составила 72 (1–288) нед после первого введения РТМ. Средняя доза РТМ, которую получили больные за период наблюдения, была невысокой и колебалась от $1,6 \pm 0,84$ г при ДМ/ПМ до $3,1 \pm 1,75$ г при СВ. Около 80% больных получили один или два курса РТМ, за исключением больных ССД, половина из которых получили три и более курсов РТМ.

Результаты. «Полный ответ» достигнут у 50,6%, «частичный ответ» — у 35% больных. Курсы РТМ приводили к положительной динамике клинико-лабораторных показателей и позволили снизить поддерживающую дозу ГК, уменьшить дозы ИСП или отменить их. Проведение повторных курсов РТМ приводило к устойчивому и долгосрочному эффекту. При этом происходило снижение частоты рецидивов болезни, а эффективность терапии нарастала при наблюдении в течение года и более. Частота нежелательных реакций и уровень летальности были сопоставимы с данными регистров по РТМ в других странах.

Заключение. Полученные данные в сопоставлении с данными регистров разных стран по эффективности РТМ при ИВРЗ могут служить дополнительным обоснованием применения РТМ у больных с рефрактерностью к стандартной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания; ритуксимаб; В-лимфоциты.

Для ссылки: Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495–506.

ANTI-B-CELL THERAPY AT IMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: EFFICACY AND TOLERABILITY IN 229 PATIENTS

Ananieva L.P., Soloviyov S.K., Beketova T.V., Vasiliev V.I., Antelava O.A., Aleksandrova E.N., Koneva O.A., Tsanyan M.E., Desinova O.V., Logvinenko O.A., Volkov A.V., Helkovskaya-Sergeeva A.N., Novikov A.A., Aleksankin A.A., Nasonov Ye.L.

Objective: to assess the efficacy and tolerability of Rituximab treatment in patients with serious immune inflammatory rheumatic diseases (IRD) like systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SS), systemic vasculitis (SV), Sjogren syndrome (SjS), dermatomyositis/polymyositis (DM/PM).

Subjects and methods. The clinical efficacy has been analyzed in 229 patients with IRD: SLE (n=97), SV (n=50), SS (n=40), SjS (n=23) and DM/PM (n=19). Rituximab treatment was accompanied by administration of glucocorticoids and/or immunosuppressive drugs. Most patients demonstrated resistance to or low tolerability of standard therapy. Efficacy of treatment was analyzed in each group with the criteria relevant for each disease. To compare clinical response to the treatment between the groups we used gradations accepted by international registries: complete (good) response, partial response, no response. Average duration of monitoring comprised 72 (1–288) weeks after the first introduction of Rituximab. Average Rituximab dose administered to patients over the period of monitoring was low and varied from 1.6 ± 0.84 g in DM/PM to 3.1 ± 1.75 g in SV. About 80% of patients received one or two courses of Rituximab except for patients with SS (half of them received three and more courses).

Results. «Complete response» was observed in 50.6%, «partial response» — in 35% of patients. Rituximab courses provided positive dynamics in clinical scores and allowed to reduce supportive dose of glucocorticoids and to lower the dose or withdraw of immune-stimulating drugs. Multiple Rituximab courses provided stable and long-lasting effect. Recurrences were observed less frequently, whereas efficacy of the therapy increased during a year and longer. Occurrence of adverse events and mortality rate were comparable to data of other national Rituximab registries.

Conclusion. The results of the study may prove administration of Rituximab in patients with resistance to standard therapy.

Key words: Immune inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases; Rituximab; B-cells.

Reference: Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):495–506.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-495-506>

Среди широкого спектра патогенетических механизмов, лежащих в основе иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний человека, особое значение придают нарушениям В-клеточной толерантности [1]. Доказано, что патологическая активация В-клеток играет фундаментальную роль в развитии аутоиммунного процесса за счет многих механизмов (синтез «патогенных» аутоантител, презентирование аутоантигенов Т-лимфоцитам, индукция их активации, участие в дифференцировке фолликулярных дендритных клеток, эктопическом лимфогенезе и синтезе «провоспалительных» цитокинов) [1–3], для подавления которой в настоящее время используется несколько генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4–6]. К ним в первую очередь относится ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену, локализуемому на мембране В-клеток, которые вызывают деплецию (истощение) В-клеток в кровяном русле и в тканях [7–9]. Данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований теоретически обосновывают целесообразность применения РТМ для лечения многих аутоиммунных заболеваний, в первую очередь ревматических [10–13]. В настоящее время РТМ зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА) [14] и системных некротизирующих васкулитов, связанных с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА-СВ) [15].

Характеристика, механизмы действия и основные результаты применения РТМ для лечения системных иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ) по незарегистрированным (off-label) показаниям представлены в недавно опубликованных обзорах [7, 8]. В них обобщены материалы национальных регистров [16–22], нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), многочисленных открытых наблюдательных исследованиях РТМ при системной красной волчанке (СКВ) [23–28], АНЦА-СВ [29–33], системной склеродермии (ССД) [34–38], болезни Шегрена (БШ) [39–42], дерматомиозите/полимиозите (ДМ/ПМ) [43–48] и других заболеваниях [49]. Следует особо подчеркнуть, что терапию РТМ применяли при рефрактерном к стандартной терапии (высокие дозы глюкокортикоидов – ГК и иммуносупрессивные препараты – ИСП) течении ИВРЗ или при наличии тяжелых осложнений, часто возникающих на фоне приема этих препаратов. Одна-

ко оптимальные схемы терапии РТМ не разработаны, недостаточно данных, касающихся длительного динамического наблюдения за пациентами, получавшими один или несколько курсов РТМ, в отношении их эффективности и безопасности.

В течение последних 5 лет в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках специализированной высокотехнологичной медицинской помощи и программы научных исследований «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний» лечение РТМ проводилось более чем у 200 больных с различными ИВРЗ. Это позволило получить уникальный опыт применения РТМ в реальной клинической практике, обобщение которого явилось целью публикации. Протоколы исследований были одобрены этическим комитетом и утверждены ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы

Лечение РТМ проводилось 229 пациентам с ИВРЗ, включая АНЦА-СВ (n=50), СКВ (n=97), ССД (n=40), БШ (n=23) и ДМ/ПМ (n=19). Диагноз соответствующих заболеваний основывался на международных критериях [50]. Показаниями для назначения РТМ были неэффективность и токсичность стандартной терапии, тяжелое течение заболевания, характеризующееся высокой активностью иммунопатологического процесса и неблагоприятным прогнозом. Все больные получали РТМ в комбинации с проводимой терапией ГК и/или ИСП. Курс лечения включал внутривенную инфузию РТМ в дозе от 0,5 до 2 г на курс, по 0,5–1,0 г на инфузию. Использовали стандартные схемы применения РТМ, включающие 4 еженедельные инфузии препарата по 375 мг/м² или две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед. В качестве премедикации вводился метилпреднизолон внутривенно (125–1000 мг). Вопрос о необходимости повторного курса решался индивидуально с учетом клинико-лабораторной активности болезни, а также эффективности и переносимости первого курса терапии РТМ. Оценка эффективности лечения проводилась при каждой нозологической форме согласно принятым для этого заболевания критериям. Для сравнения клинической эффективности терапии РТМ при различных заболеваниях использовались градации: «полный ответ», «частичный ответ» и «отсутствие ответа» [15].

Таблица 1 Характеристика больных, получивших лечение РТМ (n=229)

Параметры	СКВ	АНЦА-СВ	ССД	БШ	ДМ/ПМ
Число больных, n (%)	97 (42,4)	50 (21,8)	40 (17,5)	23 (10)	19 (8,3)
Доля женщин, %	91	52	87	96	89
Возраст, годы	27±17	40±15	48±14	57,6±11	48±19
Длительность болезни, мес*	48 (18–84)	37 (1–288)	84 (1–206)	128 (84–264)	67 (5–120)
Длительность наблюдения после первого курса РТМ, мес*	18 (12–36)	21,5 (10–37)	26 (10–66)	30,5 (8–54)	21,2 (1–60)

Примечание. *Данные представлены в формате: медиана, в скобках – минимум-максимум.

Основные демографические характеристики больных, включенных в анализ, характеристики приведены в табл. 1. Во всех группах, за исключением АНЦА-СВ, преобладали женщины. Средний возраст пациентов был наименьшим при СКВ и наибольшим при БШ. Средняя длительность болезни у больных СКВ и АНЦА-СВ была существенно ниже, чем при ССД и СШ. Продолжительность наблюдения после курса РТМ варьировала от 1 до 66 мес.

В группе больных АНЦА-СВ существенную долю составили пациенты с небольшой продолжительностью заболевания (с давностью болезни <1 года было 44% больных). Поражение ЛОР-органов имело место у 92% пациентов, легких — у 94%, суставов и мышц — у 72%, нервной системы — у 56%, кожи — у 52%, глаз — у 34%, сердца — у 14%, гломерулонефрит — у 72%, лихорадка — у 86%. До начала лечения РТМ все пациенты получали ГК — по 25–120 мг/сут преднизолона (ПЗ) внутрь, а также пульс-терапию ГК (86% пациентов). ИСП, включая циклофосфамид (ЦФ), микофенолата мофетил (ММФ), азатиоприн (АЗА) или метотрексат (МТ), получали все больные. Клинические проявления АНЦА-СВ оценивали с помощью Бирмингемского индекса клинической активности (ИКА) [51]. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [52] ремиссии соответствовал ИКА=0 на фоне приема ПЗ в дозе $\leq 7,5$ мг/сут. Медиана ИКА перед началом лечения РТМ составила 16 (4–35 баллов, у 17 (34%) из 50 больных присутствовала высокая активность заболевания (ИКА >20 баллов).

У всех больных СКВ заболевание было резистентным к стандартной терапии. Ведущими клиническими проявлениями были волчаночный нефрит (ВН; 62%), поражение кожи (33%), поражение ЦНС (22,7%), изъязвления слизистых оболочек (23,7%), артралгии/артриты (12,4%), миоцит (4,1%). Острое течение заболевания наблюдалось у 26,8% больных, подострое — у 41,2% и хроническое — у 32%. Клиническую оценку активности СКВ проводили по индексу SLEDAI2K [53]. В 71% случаев активность заболевания соответствовала 3-й степени по классификации В.А. Насоновой, а по шкале SLEDAI2K медиана активности составила 18 (10–23) баллов. У 79 из 97 больных СКВ показанием для назначения РТМ была неэффективность предшествующей терапии ГК и ИСП, у 18 больных РТМ был назначен в дебюте СКВ в связи с высокой активностью заболевания и неблагоприятным жизненным прогнозом. Подавляющее большинство пациентов (92%) наблюдались в течение года и более после курса РТМ. С целью оценки эффективности терапии использовались такие градации, как «частичный ответ», «полный ответ», «обострение». Под «частичным ответом» понимали снижение индекса SLEDAI2K более чем на 3 балла, снижение дозы ГК более чем на 25% от исходной. «Полный ответ» означал снижение SLEDAI2K <3 баллов, применение ГК в дозе $\leq 0,1$ мг/кг (4–6 мг/сут), отмена ИСП [54, 55].

У больных ССД ведущим проявлением было интерстициальное поражение легких (ИПЛ). Всего лечение РТМ получили 40 больных. Из них двое умерли через 2 и 4 нед после введения РТМ: женщина 51 года — от прогрессирования терминальной дыхательной недостаточности и мужчина 42 лет — от острого склеродермического почечного криза. Двое больных выбыли из динамического наблюдения, но известно, что их состояние остается стабильным (через 1 год и 5 лет после первого курса РТМ). У одной больной с тяжелым прогрессирующим ИПЛ в сочетании

с астмодным бронхитом в начале инфузии развился выраженный бронхоспазм, в связи с чем введение препарата было прекращено. В итоге анализ эффективности был проведен у 35 больных, анализ переносимости — у 40 больных. Оценку эффективности проводили на основании оценки динамических изменений индекса активности болезни [56], модифицированного кожного счета Rodnan [57], форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также диффузионной способности легких (ДСЛ) [58].

Группа больных БШ включила 23 человека с системными проявлениями заболевания. В клинической картине преобладали васкулит (криоглобулинемический — $n=21$ и без криоглобулинемии — $n=1$), гломерулонефрит ($n=11$), у 4 из них также имелась MALT-лимфома слюнных желез. У 17 больных была диагностирована смешанная криоглобулинемия, у 3 — поликлональная. Общая активность заболевания определялась по индексу активности EULAR (ESSDAI) [59]. Эффект терапии оценивался через 3, 6, 12 мес после первого курса РТМ и в конце наблюдения ($n=18$). «Полный ответ» определялся как отсутствие клинических проявлений, имевшихся до начала терапии РТМ, «частичный ответ» — как более чем 50% улучшение отдельных признаков или как исчезновение половины имевшихся. Остальные случаи рассматривались как «отсутствие ответа на лечение».

В группу больных ДМ/ПМ вошли 19 человек. Основным критерием включения было наличие тяжелого поражения легких, резистентного к стандартной терапии, или острое течение в дебюте болезни, что является неблагоприятным прогностическим признаком и характерно для антисинтетазного синдрома [60]. 17 пациентов были резистентны к проводимой ранее стандартной цитотоксической терапии. У двух пациенток лечение РТМ было начато сразу после постановки диагноза антисинтетазного синдрома, в остальных случаях РТМ назначался в сочетании с ЦФ, ММФ или внутривенным введением иммуноглобулина. При динамическом наблюдении (до назначения РТМ и спустя 6, 12, 18 и 24 мес) оценивались: мышечная сила, определяемая при мануальном мышечном тестировании (ММТ) [61], основные лабораторные параметры, отражающие активность ДМ/ПМ и течения альвеолита, — уровень креатинфосфокиназы (КФК), ФЖЕЛ, ДСЛ; им также проводили компьютерную томографию (КТ) грудной клетки.

При поступлении и в процессе динамического наблюдения больным проводилось детальное клиническое и инструментальное обследование с целью выявления и уточнения характера и выраженности поражения внутренних органов, коморбидных состояний и осложнений. Исследование основных лабораторных показателей осуществлялось унифицированными методами в биохимической лаборатории (к.б.н. Л.Н. Кашникова). Иммунологическое обследование (лаборатория иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний, руководитель — д.м.н. Е.Н. Александрова) включало определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) и органонеспецифических аутоантител с использованием методов непрямой иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа и дот-блот. Определение количества CD19+ В-клеток в периферической крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе

ре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США, нормальный уровень 6–19%; $0,1-0,5 \cdot 10^9/\text{л}$). Полной деплецией CD19+ В-лимфоцитов считали уменьшение их абсолютно-го количества в крови до $0,005 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже [62].

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), Biostat. Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производился расчет t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая эффективность. Основные результаты, касающиеся эффективности терапии РТМ, суммированы в табл. 2. Наибольшее число повторных курсов РТМ получили больные с АНЦА-СВ и ССД. В целом по группам «полный» или «частичный» эффект отмечен у 80% пациентов.

У больных АНЦА-СВ был отмечен быстрый и выраженный положительный клинический эффект, сопровождавшийся достоверным снижением активности процесса: ИКА снизился с 16 [4; 35] баллов перед назначением РТМ до 6 [0; 17] баллов через 3 мес и до 2 [0; 22] баллов к 6-му месяцу. Среди 25 пациентов, прослеженных более 12 мес, ремиссия была достигнута у 23 (92%), и у 2 (8%) наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Среди 15 из 17 больных, прослеженных более 6 мес, у 11 (73%) наблюдалась ремиссия и у 4 (27%) — снижение клинической активности заболевания. Повторные курсы РТМ проведены в случаях неполной клинической ремиссии у 56% больных, при развитии обострения после ремиссии, индуцированной РТМ, у 16% и для поддерживающего лечения в период достигнутой клинко-лабораторной ремиссии — у 28% пациентов. Всего проведено 46 повторных курсов РТМ, максимум для одного пациента 5 курсов (суммарная доза РТМ 7 г за 3 года лечения). Доза РТМ при повторных курсах составляла 1000 мг. 18 (36%) пациентам из 50 второй курс РТМ был назначен в связи с активностью АНЦА-СВ с медианой ИКА 7 [4; 10] баллов, который был достоверно ниже, чем перед первым курсом РТМ (медиана 16 баллов). Через 3 мес после второго курса РТМ ИКА в среднем со-

ставлял 2 [0; 10] балла. 7 (14%) из 50 больных второй курс РТМ назначали в качестве поддерживающего лечения, что во всех случаях позволило сохранить ремиссию АНЦА-СВ. Через 6 мес 3 из 7 пациентов был проведен третий курс РТМ, в одном случае в связи с низкой активностью ГПА (ИКА 2 балла), двум больным — для поддержания ремиссии. Эффективность терапии РТМ увеличивалась при использовании повторных курсов. При этом положительные результаты были получены при назначении повторных курсов РТМ в низких дозах (500 или 1000 мг). У подавляющего числа больных АНЦА переставали определяться в сыворотке крови вскоре после проведения первого курса РТМ и отсутствовали на протяжении всего последующего периода наблюдения. Во всех случаях отмечено существенное снижение количества CD19+ В-клеток в периферической крови до полного их отсутствия или крайне низкого уровня (единичные клетки). Через 12 мес после первого курса, как правило, наблюдалось увеличение уровня CD19+ В-клеток, в среднем до 0,2 [0; 20] %. После второго курса РТМ во всех случаях уровень CD19+ В-клеток вновь снижался. Связи между динамикой лабораторных показателей (уровень СРБ, СОЭ, АНЦА, содержание CD19+ В-клеток) и риском развития обострения АНЦА-СВ не выявлено (данные не представлены).

Среди больных СКВ при анализе эффективности лечения РТМ в течение 3,5 года наблюдения эффективность терапии имела место у 82% пациентов (см. табл. 2). «Полный ответ» на терапию наблюдался чаще у больных с внепочечными проявлениями СКВ по сравнению с группой больных с ВН. В то же время частичный ответ и обострения после повторных курсов РТМ часто встречались в группе больных с ВН, однако различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$). При проведении сравнительной оценки эффективности терапии РТМ у больных с ВН и внепочечными проявлениями СКВ по индексу SLEDAI2K установлено, что после завершения первого курса терапии в группе больных с ВН «частичный ответ» наблюдался достоверно чаще по сравнению с группой больных с внепочечными проявлениями СКВ ($p = 0,02$). Снижение показателей лабораторной активности СКВ было отчетливо показано у больных, прослеженных > 3 лет (табл. 3). Интересно, что из 38 больных СКВ, которым

Таблица 2 Клиническая эффективность РТМ у больных с ИВРЗ в конце наблюдения ($n=224$)

Параметры	СКВ	АНЦА-СВ	ССД	БШ	ДМ/ПМ
Число больных	97	50	35	23	19
Число курсов РТМ, доля больных, %:					
один	61	50	28,5	78	63
два	17,5	32	20	13	16
три и более	21,5	18	51,5	9	21
Средняя суммарная доза ГХ за период наблюдения, г	2,1±1,2	3,1±1,75	2,85±1,34	2±0,3	1,6±0,84
Клинический ответ, доля больных, %:					
полный (хороший)	55	68	63	25	42
неполный	27	28	34	65	42
без ответа	18	4	3	10	16
Средняя доза ГХ, мг/сут:					
до лечения РТМ	30 (15–40)	30 (5–60)	10 (5–20)	5	28,5 (2,5–90)
после лечения РТМ	7,5 (5–12,5)	5 (0–10)	10 (5–15)	5	7,5 (2,5–12,5)
Иммуносупрессанты, доля больных, %:					
до лечения РТМ	87	72	67	52	68
после	45	44	31	35	52

Таблица 3 Влияние терапии РТМ на лабораторные показатели активности СКВ (доля больных, %)

Показатели	До терапии (n=97)	Через 3,5 года наблюдения (n=23)	p
Тромбоцитопения	9,3	0	0,45
SLEDAI2K, Me [25-й; 75-й перцентили], баллы	18 (10–23)	2(0–4)	0,0015
Низкий уровень С3-компонента комплемента	61,8	13	0,05
Низкий уровень С4-компонента комплемента	38,1	8,7	0,1
Повышенные уровни а-дсДНК	78,3	43,5	0,15
Суточная протеинурия у 60 больных с ВН >500 мг/сут (частота, %)	88,3	27,3	0,58

Примечание. а-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК.

проводились повторные курсы РТМ, «полный ответ» был достигнут у 24 (63%), что было достоверно выше, чем у больных, которым проведен один курс РТМ (n=59), среди которых «полный ответ» был достигнут у 52,5% пациентов ($p<0,05$).

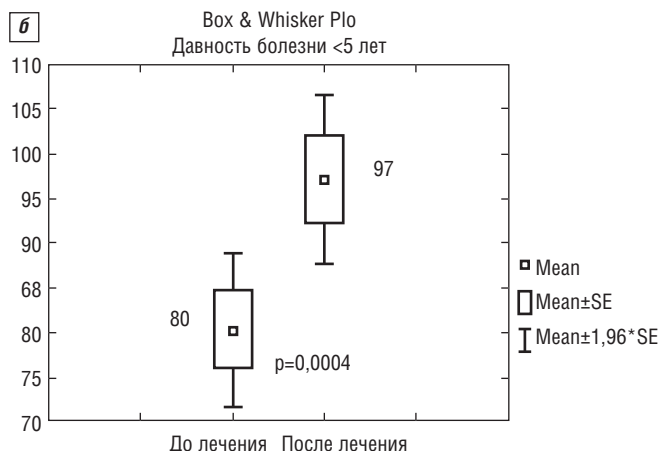
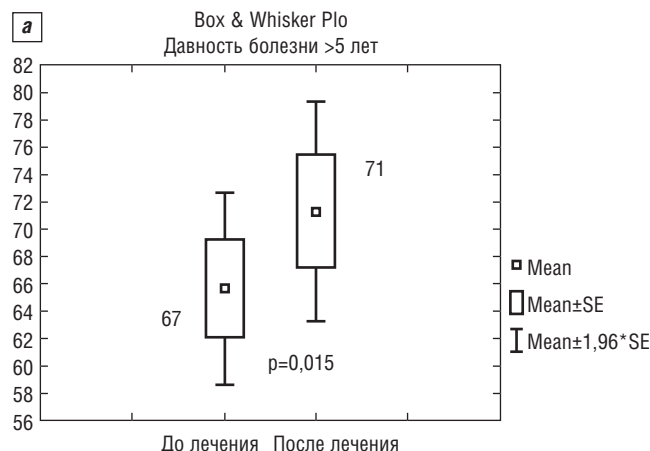
При ССД улучшение общего состояния, уменьшение выраженности основных проявлений болезни, в том числе одышки и кашля, отмечено у подавляющего большинства больных. Через год после курса терапии РТМ нарастания одышки (по NYHA) не было отмечено ни в одном случае, что в определенной степени свидетельствовало о клинической стабилизации течения болезни в течение первого года. Обращает на себя внимание высокая частота «ответа» на РТМ у больных ССД в конце наблюдения. Важно отметить, что у большинства больных первый курс составил 1000 мг РТМ. В связи с хорошей переносимостью и положительной динамикой основных проявлений болезни этим больным проводились повторные курсы РТМ. За период наблюдения отмечена положительная динамика параметров, отражающих активность ССД и выраженность поражения легких (табл. 4). Достигнута нормализация ФЖЕЛ с достоверным увеличением среднего значения более чем на 10%, которое считают клинически значимым [63]. Отмечено увеличение ДСЛ, являющегося универсальным показателем тяжести легочной патологии при ССД. Установлено нарастание эффекта терапии РТМ в процессе динамического наблюдения. Так, увеличение среднего значения ДСЛ через год после лечения составило 2,6% от должного, а в конце наблюдения – 5,7%. Как видно из табл. 4, параллельно улучшению легочной функции снижалась выраженность поражения кожи и общей активности болезни. Отмечено, что динамика показателей легочной функции у больных с относительно небольшой давностью болезни – до 5 лет – была более выраженной, чем у длительно болеющих (см. рисунок). При небольшой давности ССД среднее значение ФЖЕЛ, до лечения РТМ находившееся на нижней границе нормы, увеличилось на 17%. При этом клинически значимое увеличение ФЖЕЛ было зафиксировано у 10 (67%) из 15 больных. У больных с давностью болезни >5 лет ФЖЕЛ исходно была существенно

снижена по сравнению с ожидаемыми величинами. Нарастание ФЖЕЛ у них было выражено в значительно меньшей степени (4%), а клинически значимого улучшения достигли 8 (40%) из 20 больных. До назначения РТМ большинство больных ССД имели нормальное значение абсолютного количества В-клеток в периферической крови ($0,216\pm 0,16 \cdot 10^9/\text{л}$). У 18 (60%) больных сохранялась полная деплеция, у 11 (37%) – частичная со средним уровнем абсолютного количества В-клеток $0,012 \cdot 10^9/\text{л}$ (0–0,098). Только у одной больной (из 30 обследованных пациентов) восстановился нормальный уровень В-клеток. После курса РТМ средняя доза ГК (в пересчете на ПЗ) была достоверно ниже ($11,9\pm 4,2$ и $10,2\pm 2,9$ мг; $p<0,05$), чем до начала терапии. При этом частота использования цитотоксических препаратов уменьшилась почти вдвое (см. табл. 2). Таким образом, у больных ССД с поражением легких было констатировано стойкое и достоверное улучшение показателей легочной функции на фоне уменьшения стандартной терапии ГК и ИСП.

При БШ после первого курса РТМ «полный ответ» наблюдался у всех больных. Динамика активности БШ (индекс ESSDAI) и лабораторных параметров на фоне терапии РТМ представлена в табл. 5. Не отмечено существенных различий в отношении изменения как индекса активности, так и лабораторных параметров у больных, получавших монотерапию РТМ, по сравнению с комбинированной терапией РТМ и ЦФ (данные не представлены). Значимое снижение активности БШ по шкале ESSDAI в сравнении с исходным значением отмечено через 3, 6, 12 мес после первого курса РТМ, а также к концу наблюдения ($p<0,05$). Кожные проявления васкулита исчезли к 3-му месяцу. Через 6 мес «полный ответ» сохранялся у 11 (61%) из 18 больных, из которых 45,5% получали монотерапию РТМ и 54,5% – комбинированную терапию РТМ и ЦФ. Рецидив криоглобулинемической пурпуры наблюдался у 39% (моно- и комбинированная терапия РТМ с ЦФ проводилась этим больным в одинаковом соотношении). 16 больных с кожными проявлениями БШ наблюдались >6 мес (медиана длительности наблюдения 38 [24; 62] мес. Рецидив кожного васкулита отмечен в группе больных, по-

Таблица 4 Динамика основных показателей эффективности лечения РТМ у больных ССД с поражением легких (n=35)

Клинические параметры	Исходно	В конце наблюдения	p
ФЖЕЛ, % от должного	71,9±17,8	82,4±22,3	0,000032
ДСЛ, % от должного	39,2±13,8	45±15,6	0,0045
Кожный счет, баллы	10,9±10,8	6,0±6,8	0,00013
Индекс активности, баллы	2,6±1,7	1,1±0,76	0,000015



Динамика ФЖЕЛ (%) после лечения РТМ у больных с разной давностью ССД: а – >5 лет, б – <5 лет

лучавших поддерживающую терапию ЦФ (n=9), в том числе повторные курсы РТМ у двух пациентов. На фоне повторных курсов РТМ (n=6) обострений кожного васкулита не наблюдалось. Повторные курсы РТМ (1–3 курса в комбинации с ЦФ), проведенные у 5 больных с криоглобулинемической пурпурой, во всех случаях привели к развитию «полного ответа» через 3–6 мес. Однако у двух больных в дальнейшем, на поддерживающей терапии ЦФ, развился рецидив. При динамическом анализе лабораторных показателей отмечены снижение титров IgM РФ, незначительное уменьшение концентрации основных классов иммуноглобулинов, преимущественно IgM. При этом медиана концентрации иммуноглобулинов оставалась в пределах нормы. Динамика концентрации Ro- и La-антител отсутствовала. После первого курса РТМ низкий уровень С4 сохранялся, однако он нормализовался к концу наблюдения. Через 3 мес криоглобулины и моноклональная секреция иммуноглобулинов отсутствовали у 73 и 56% больных соответственно. Однако через 6 мес возник рецидив криоглобу-

линеми у 22% пациентов и моноклональной секреции иммуноглобулинов у 35% пациентов. К концу наблюдения 67% пациентов не имели криоглобулинемии и 62% – моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови. До начала терапии относительное количество В-лимфоцитов в периферической крови у больных БШ было снижено. В-лимфоциты в периферической крови не определялись в течение первых 3 мес после введения РТМ, появлялись к 6-му месяцу и восстанавливались через 12 мес после курса РТМ.

При ДМ/ПМ терапия РТМ позволила стабилизировать состояние (или добиться улучшения) 17 из 19 больных в течение первых 6 мес. Лечение РТМ сопровождалось стойким снижением уровня КФК сыворотки крови до нормальных значений сразу после первого курса. Одновременно происходило нарастание показателей ММТ. Снижение антител Jo-1 наблюдалось после проведения первого курса РТМ и, в целом, сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Показатели ФЖЕЛ достоверно увеличились уже в течение первых 6 мес от начала терапии,

Таблица 5 Динамика активности БШ и лабораторных признаков в ответ на терапию РТМ

Признак	До лечения (n=23)	Через 3 мес (n=20)*	Через 6 мес (n=19)	Через 12 мес (n=7)	Конец наблюдения (n=18)
ESSDAI	8 [7; 10]	3 [2; 4,5]	3 [2; 5]	2 [2; 5]	2 [1; 3]
РФ, МЕ/мл	143 [81; 701]	35 [16; 118]	70 [9; 177]	22 [11; 41]	22 [9; 91]
Анти-Ro, Ед/мл	200 [63; 200]	200 [41; 200]	200 [187; 200]	200	
Анти-La, Ед/мл	21 [7,2; 153]	16 [4,4; 181]	17,1 [4,3; 92]	40 [7,5; 100]	
С4, г/л (норма 0–4 г/л)	0,06 [0,03; 0,1]	0,06 [0,05; 0,11]	0,08 [0,04; 0,2]	0,12 [0,01; 0,02]	0,13 [0,02; 0,19]
Гамма-глобулин, %	15 [11; 19]	11,5 [9,7; 13,4]	11,8 [9,6; 15]	12,4 [11,6; 16]	11,9 [10,8; 15]
IgG, МЕ/мл	145 [87; 213]	116 [74; 168]	121 [86; 146]	107 [86; 174]	112 [90; 134]
IgA, МЕ/мл	244 [130; 307]	163 [79; 241]	184 [73; 225]	164 [96; 212]	122 [96; 179]
IgM, МЕ/мл	280 [119; 504]	156 [50; 220]	231 [79; 273]	142 [65; 250]	135 [74; 165]
CD3, %	77,5 [69,4; 86,1]	82,5 [79,3; 89,5]	84,2 [78,5; 85,9]	85,8 [77,4; 88,9]	
CD8, %	41,9 [27,7; 46,7]	42,9 [30,8; 52,3]	43,1 [37,8; 50,3]	49,7 [48,3; 53,5]	
CD4, %	35,1 [26,5; 47,6]	37,7 [29,9; 55,4]	38,5 [27; 44,1]	34,4 [24,4; 38,8]	
CD19, %	4,7 [2,1; 13,6]	0 [0; 0,1]	1 [0; 3,3]	5,9 [1,7; 7]	
Криоглобулин, п (%)	20	5/18** (27,8)	8/16 (50)	3/6 (50)	5/15 (33,3)
Моноклональные иммуноглобулины, п (%)	17	7/16** (43,8)	11/14 (78,6)	3/6 (50)	5/13 (38,5)
Дефицит поликлональных иммуноглобулинов, п (%)	6/23 [26,1%]	10/20 (50)	7/19 (36,8)	3/7 (42,9)	6/18 (33,3)

Примечание. * – количество оцененных пациентов, ** – число больных, у которых обнаружены криоглобулины, моноклональные иммуноглобулины до начала лечения. Данные в таблице представлены в виде Ме [25-й; 95-й перцентили] или п (%).

Таблица 6 Динамика активности и лабораторных признаков в ответ на терапию РТМ у больных ДМ/ПМ

Признак	До лечения (n=19)	Через 6 мес (n=12)	Через 12 мес (n=7)	Через 18 мес и более (n=6)
Доза ГК, мг	31,05±21,32	16,75±11,8*	10,5±6,28	7,08±2,457
ММТ, баллы	233,1±27,3	257,09±6,4*	259,4±1,51	59,83±9,51
КФК, Ед/л	964±1142,9	81,6±64,4*	101,14±40,88	81,4±26,4
Анти-Jo-1	117,8±92,1	11,53±17,34*	39,257±75,41	22,7±36,06
CD19, %	8,2±6,85	0,04±0,07*	0,44±0,48**	0,02±0,04
ФЖЕЛ, %	73,7±18,7	90,4±23,9*	91,33±19,4	99,65±21,1
ДСЛ, %	49,86±15,3	54,56±17,12	59,03±17,59	59,83±9,51

Примечание. *p<0,05 (при сравнении показателей до лечения и через 6 мес терапии РТМ); **p<0,05 (при сравнении показателей через 6 и 12 мес терапии РТМ).

значения ДСЛ также заметно увеличились (в среднем на 10%) и сохранялись в последующем на постоянном уровне. Назначение РТМ во всех случаях приводило к снижению количества CD19+ В-клеток в периферической крови до полного их отсутствия или крайне низкого уровня (единичные клетки). Через 12 мес после первого курса, как правило, наблюдалось восстановление числа CD19+ В-клеток в кровяном русле. Положительный клинико-лабораторный эффект РТМ также позволил снизить поддерживающую дозу ГК практически у всех пациентов (табл. 6).

Нежелательные реакции и исходы. В целом нежелательные реакции (НР) были зарегистрированы у 101 (44%) больных, при этом большинство из них (73 пациента) страдали СКВ и АНЦА-СВ (табл. 7). Летальные исходы имели место у 20 (8,7%) из 229 больных ИВРЗ.

Самыми частыми НР были инфекционные осложнения, в том числе тяжелые. За исключением больных СКВ, у которых инфузионные реакции (кожный зуд, раздражение глотки и уртикарные высыпания) возникали относительно часто, при других ИВРЗ их частота составила <10%. Выраженность инфузионных реакций снижалась при замедлении скорости введения РТМ и назначении антигистаминных препаратов.

При СКВ тяжелые инфузионные реакции развились у 6 (2,6%) больных и были успешно купированы во всех случаях. Гриппоподобный синдром наблюдался у 4 больных и проявлялся лихорадкой, болями в суставах и мышцах, которые возникали через несколько дней после второй инфузии. Геморрагические высыпания на коже кистей, единичные на туловище появились у одной пациентки с СКВ после второго курса РТМ. Симптомы купировались пульс-терапией ГК. На разных сроках наблюдения инфекционные осложнения наблюдались примерно у 1/3 больных СКВ. Курс терапии РТМ не был завершен в результате плохой переносимости у 7 пациентов с высокой активностью СКВ, из них у 5 больных были сопутствующие инфекционные осложнения (у 4 —

пневмония). Летальные исходы за 6 лет наблюдения зафиксированы в 7 случаях, 5 из которых произошли в течение 1 мес после курса РТМ, один — через 6 мес, одна больная переведена на гемодиализ (ГД) и скончалась спустя 10 мес в результате прогрессирования почечной недостаточности. Отметим, что у 5 погибших больных ведущим клиническим проявлением был ВН со стойким нарушением азотовыделительной функции почек.

При АНЦА-СВ наиболее частыми серьезными НР были инфекционные осложнения (40%), редко наблюдались сосудистые катастрофы (8%), тяжелая нейтропения (6%). Все серьезные инфекционные осложнения развились в течение 6 мес после первого курса РТМ, их связь с сопутствующим применением цитотоксических препаратов или снижением уровня IgG не установлена. Имели место 5 летальных исходов, которые произошли через 0,5—19 мес после курса РТМ. Три пациента с коротким интервалом между назначением РТМ и смертью (<2 мес) имели очень активное, неконтролируемое заболевание и получали РТМ в качестве «терапии отчаяния», в одном случае — в условиях реанимационного отделения. Наиболее высокая смертность зафиксирована у больных с гломерулонефритом (22%). В целом летальность у больных МПА (15%) была выше, чем при ГПА (8,6%).

НР наблюдались у 1/3 больных ССД, большинство из них имели легкую или среднюю тяжесть. Только в 5 (10%) случаях НР были расценены как тяжелые. Инфузионные реакции отмечены у трех больных, у двух из них они проявились колебаниями артериального давления (АД) в течение 3—4 ч после окончания инфузии. Инфекционные осложнения развились у 6 больных (пневмония — у 2, острый бронхит — у 1, обострение хронической мочевиной инфекции — у 2, герпетическая инфекция — у 1) в первые 2—3 мес после курса РТМ. У одной пациентки с хроническим астматическим бронхитом развилась тяжелая инфузионная реакция. У другой больной, с высокой легочной гипертензией, через 2 нед после инфузии РТМ (1 г) развилась пневмо-

Таблица 7 Осложнения, развившиеся у 229 больных, которым был применен РТМ, n (%)

Осложнения	СКВ (n=97)	АНЦА-СВ (n=50)	ССД (n=40)	БШ (n=23)	ДМ/ПМ (n=19)
Инфузионные реакции, в том числе тяжелые	18 (18,6) 5 (5)	5 (10) 0	3 (7,5) 1 (2,5)	2 (8,7) 0	1 (5,2)
Инфекции, в том числе:					
тяжелые	29 (30) 5 (5)	20 (40) 6 (12)	6 (15) 1 (2,5)	6 (26) 4 (17,4)	5 (26,2) 3 (15,7)
легкие	24 (25)	14 (28)	5 (12,5)	2 (8,6)	2 (10,5)
Другие	18 (18,6)	12 (24)	3 (7,5)	2 (8,6)	1 (5,2)
Всего больных с НР	47 (48,5)	26 (52)	12 (30)	10 (43,5)	6 (31,6)
Число умерших за период наблюдения	7 (7,4)	5 (10)	5 (12,5)	1 (4,3)	2 (10,5)

ния. В одном случае через неделю после инфузии РТМ развился острый панкреатит с последующей трансформацией в хронический панкреатит. У двух больных с сочетанным поражением сердца (ишемическая болезнь сердца — ИБС и склеродермическая кардиомиопатия) отмечены усиление «кардиальных жалоб» и снижение интервала S—T на электрокардиограмме (ЭКГ) через 7 и 10 дней после инфузии, которые были расценены как проявления нестабильной стенокардии. По нашему мнению, это могло быть связано с премедикацией ГК, а не с инфузией РТМ. В одном из этих случаев у мужчины 49 лет лечение РТМ было успешно продолжено через 6 мес после проведенного стентирования. После трех ежегодных курсов РТМ (по 1 г) был достигнут «полный ответ» на лечение. Во втором случае, у женщины 50 лет с длительно текущей артериальной гипертензией, состояние было стабилизировано симптоматической терапией. За время наблюдения летальный исход имел место у 5 больных. Как уже отмечалось, два больных погибли через 2 и 4 нед соответственно после введения РТМ (2 г) в связи с прогрессированием болезни. Этим пациентам РТМ назначался в качестве «терапии отчаяния». В первом случае имела терминальная стадия ИПЛ («состояние легкое») с тяжелой дыхательной недостаточностью, во втором случае больной погиб от прогрессирования почечной недостаточности на фоне острой «склеродермической почки». Еще две больных умерли от дыхательной недостаточности на фоне прогрессирования ИПЛ, в одном случае осложненной вторичной легочной гипертензией. Одна больная с большой давностью болезни умерла от полиорганной недостаточности через 4 года после единственной инфузии РТМ (1 г).

При БШ инфекционные осложнения отмечены у 6 больных (пневмония — у 4, бронхит — у 1, ОРЗ — у 1). В двух случаях на 3–4-й день после первой инфузии РТМ развилось обострение криоглобулинемической пурпуры. Цитопении и инфекционные осложнения обычно наблюдались у больных, получавших РТМ в комбинации с ЦФ. Имел место один летальный исход (через 1,5 мес после курса РТМ) у больной с 30-летней длительностью БШ, осложненного диффузным мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом. Терапия РТМ в суммарной дозе 2,5 г, ЦФ 2,6 г и метипредом 20 г внутривенно капельно была неэффективной. Больная погибла от осложнений, связанных как с самим заболеванием, так и с лечением (анасарка, панцитопения, двусторонняя пневмония, псевдомембранозный колит, глюкокортикоидный сахарный диабет).

В группе больных ДМ/ПМ погибли две пациентки спустя 2 и 3 мес после первого курса РТМ от инфекционных осложнений. Первая пациентка, с длительностью заболевания 3 мес, погибла предположительно от урогенного сепсиса, вызванного *Proteus mirabilis*, вторая — от двусторонней полисегментарной пневмонии. Необходимо подчеркнуть, что обе пациентки исходно имели плохой прогноз в связи с тяжелым поражением легких и высоким риском инфекционных осложнений. Одна из них в течение 3 нед находилась на ИВЛ по поводу острой дыхательной недостаточности, обусловленной наличием полисегментарной пневмонии на фоне фиброзирующего альвеолита и слабости дыхательной мускулатуры.

Обсуждение

Несмотря на то что ИВРЗ существенно различаются по спектру и тяжести клинических проявлений и лабора-

торных нарушений, они имеют общие патогенетические механизмы, в частности связанные с патологической активацией аутореактивных В-клеток [1–3]. При всех заболеваниях наблюдается развитие тяжелых, прогностически неблагоприятных вариантов течения, резистентных к стандартной глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии, что диктует необходимость разработки новых патогенетически обоснованных методов лечения. Анализ результатов применения РТМ в условиях, приближенных к реальной клинической практике, был предпринят нами для оценки клинической эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии РТМ при ИВРЗ. Работа не являлась клиническим испытанием, не была структурирована по определенному протоколу, не имела контрольной группы. В нее были включены больные с различными ИВРЗ, у которых применялись не всегда унифицированные схемы лечения РТМ. Всех пациентов объединяли высокая активность иммунопатологического процесса, тяжелые органические проявления, резистентность к стандартной терапии и неблагоприятный жизненный прогноз. Такие больные, как правило, не могут быть включены в клинические испытания по тяжести и несоответствию критериям включения, а имеют преимущественно критерии исключения (недостаточность функций жизненно важных органов, коморбидность, высокий риск осложнений, вынужденная полипрагмазия и др.). В то же время, учитывая высокий риск развития НР на фоне терапии ГК (особенно при назначении в высоких дозах), при неэффективности (непереносимости) или достижениях опасно высокой кумулятивной дозы ИСП, у больных ИВРЗ не остается альтернатив для подавления активности патологического процесса. В ситуации, когда терапевтические возможности исчерпаны, врач вынужден взвешивать соотношение польза/риск препаратов, которые еще не лицензированы (off-label) для лечения соответствующих заболеваний и применяются в ряде случаев как «терапия отчаяния».

Несмотря на тяжесть органной патологии, связанной с неконтролируемым иммуновоспалительным процессом, число больных, ответивших на введение РТМ, в целом превысило 80%. При этом «полный ответ» достигнут у 50,6% больных, «частичный» — у 35% больных, эффект терапии отсутствовал только у 10% пациентов. Существенные различия в эффективности между разными нозологическими формами заболеваний отсутствовали. Безусловно, сравнение эффективности терапии РТМ при различных ИВРЗ является условным. Однако, поскольку в исследовании использовались общепринятые показатели, применяемые для оценки эффективности лекарственной терапии при конкретных заболеваниях, полученные данные подтверждают общий вывод о высокой эффективности РТМ при ИВРЗ. Сходные данные получены в других исследованиях. Например, по материалам регистра GRAID (German Registry of AutoImmune Diseases), среди больных с рефрактерными аутоиммунными заболеваниями (n=370) «полный ответ» имел место у 42% пациентов, «частичный ответ» — у 45% пациентов, а отсутствие эффекта отмечено только у 13% пациентов [17]. По данным регистра BIOGEAS, «полный» и «частичный ответ» был достигнут у 77% больных с различными ревматическими и неревматическими аутоиммунными болезнями [19]. По нашим данным, при АНЦА-СВ через год после начала терапии РТМ частота ремиссий составила 92%, а у 8% больных наблюдалось снижение активности заболевания. У больных

СКВ в 82% случаев достигнут «полный или частичный ответ» на терапию. В систематическом обзоре, касающемся применения РТМ при СКВ, отмечается, что у 90% больных наблюдалось значительное улучшение как минимум одного органного поражения [64]. По данным метаанализа РПКИ и открытых исследований ($n=1231$), лечение РТМ приводит к снижению активности заболевания, выраженности артрита, тромбоцитопении, кожных и нейропсихических проявлений СКВ, позволяет снизить дозу ГК, приводит к нормализации концентрации компонентов комплемента, снижению концентрации антител к ДНК [28]. При БШ лечение РТМ ассоциировалось со снижением индекса активности (ESSDAI) и положительной динамикой проявления криоглобулинемического васкулита, что совпадает с данными других авторов [21, 41, 65, 66]. Таким образом, полученные нами данные дополняют и расширяют материалы международных регистров и открытых исследований, касающихся эффективности РТМ при ИВРЗ, и могут служить дополнительным доводом в пользу целесообразности терапии РТМ у больных с тяжелыми, рефрактерными формами этих болезней.

Сроки развития позитивного ответа при ИВРЗ различались. Так, у больных БШ с криоглобулинемическим васкулитом, АНЦА-СВ и СКВ эффект развивался быстро, в первые недели и месяцы. Важно, что при АНЦА-СВ отмечено не только быстрое подавление воспалительной активности, но и устойчивая нормализация сывороточного уровня АНЦА, который ассоциируется с активностью СВ. Сходная положительная динамика аутоантител наблюдалась и при СКВ. Статистически достоверное снижение концентрации антител к дсДНК и увеличение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента было отмечено уже через месяц от начала терапии РТМ, сохранялось в течение всего периода наблюдения (до 3,5 года). Сходные данные получены и в других исследованиях [67, 68]. Обращает на себя внимание нормализация уровня антител Jo-1 при ДМ/ПМ. Эти факты можно рассматривать как подтверждение действия РТМ на аутоиммунный компонент патологического процесса при ИВРЗ. В то же время следует подчеркнуть, что во многих случаях эффективность РТМ не коррелирует со снижением уровня аутоантител [69–71] и его эффективность, вероятно, определяется влиянием препарата на другие компоненты иммунопатогенеза ИВРЗ [72, 73]. Действительно, у больных БШ и ССД, несмотря на хороший клинический эффект, не происходило нормализации уровней специфических для этих болезней аутоантител. Отсутствие динамики аутоантител при ССД и БШ, по-видимому, можно объяснить неполным удалением В-лимфоцитов из центральных лимфоидных органов и синтезом этих антител длительно живущими плазматическими клетками памяти в костном мозге, которые не экспрессируют CD20 [3].

При ССД проведен анализ влияния РТМ на легочную функцию в зависимости от давности болезни. Было показано, что у больных с давностью болезни до 5 лет, исходно имеющих незначительные нарушения легочной функции (значения ФЖЕЛ, близкие к нижней границе нормы), прирост ФЖЕЛ после лечения был клинически значимым ($\geq 10\%$). У лиц, болеющих более 5 лет, ФЖЕЛ до лечения РТМ была снижена в большей степени, а увеличение показателя на фоне лечения составило только 4%. Таким образом, больные с более выраженными фиброзными изменениями отвечали на лечение РТМ в мень-

шей степени. Очевидно, что при преобладании фиброзирующих процессов в паренхиме легких непосредственный эффект РТМ весьма скромный. По-видимому, при ССД целесообразно назначение РТМ, в первую очередь на ранней стадии болезни, когда преобладает воспалительный компонент ИПЛ. Создается впечатление, что РТМ при ИВРЗ может быть использован не только при неэффективности проводимой терапии у пациентов с большой длительностью болезни, но и в дебюте заболевания при наличии высокой активности и факторов риска неблагоприятного прогноза. Сходные данные об эффективности терапии РТМ в отношении кожного фиброза и функции легких при раннем ССД получены другими авторами [34–38].

Необходимо учитывать, что большинство больных наряду с РТМ получали терапию ГК и/или цитотоксическими препаратами, влияние которых на иммунопатологические процессы при ИВРЗ не вызывает сомнения. Учитывая это, дифференцировать влияние каждого из препаратов на активность заболевания затруднительно. Тем не менее установленным фактом можно считать возможность снижения суточной дозы ГК. Сходные данные получены другими авторами [16, 27, 74]. Например, по данным М. Gottenberg и соавт. [16], на фоне терапии РТМ наблюдалось достоверное снижение средней суточной дозы ГК с 27 до 8 мг/сут ($p=0,01$) через 10 мес после курса терапии. Следует особо подчеркнуть, что в нашем исследовании эффективность терапии тщательно контролировалась путем подбора оптимальной дозы ГК, ИСП и повторных курсов РТМ, что соответствует современной концепции ведения пациентов «Лечение до достижения цели» (Treat to target), по крайней мере при СКВ [75]. Действительно, динамическое проспективное наблюдение за больными, получавшими РТМ, показало, что эффективность терапии нарастала при проведении повторных курсов, которые назначали при появлении признаков активности или в качестве поддерживающих. Существенно, что положительные результаты были получены при назначении повторных курсов РТМ в низких дозах (суммарно 1000 или 500 мг). Так, при проведении повторных курсов РТМ у больных СКВ полный ответ на терапию наблюдался чаще, чем у больных, которым был проведен один курс РТМ. При ССД также более явный эффект в отношении функции легких был отмечен в конце 2-го года, по сравнению с эффектом в конце 1-го года наблюдения, в том числе в отношении ДСЛ. Следует отметить, что достоверного повышения ДСЛ при ССД не удавалось добиться в клинических испытаниях ЦФ в сочетании с ГК [76, 77]. Параллельно улучшению легочной функции снижались выраженность поражения кожи и общая активность болезни. Применительно к ССД такое медленное нарастание эффекта может свидетельствовать об антифиброзном эффекте РТМ. При АНЦА-СВ частота рецидивов также достоверно снижалась при использовании повторных курсов ($p=0,002$). Это позволяет предположить, что поддерживающая терапия РТМ у пациентов, которые ответили на индукционное лечение, может быть рациональным терапевтическим подходом, позволяющим увеличить частоту и длительность ремиссии.

Анализ НР продемонстрировал удовлетворительную переносимость РТМ. Так, общая частота инфузионных реакций в среднем составила 12,7%, при этом тяжелые реакции имели место только у 2,6% пациентов. Общая частота

тяжелых инфекционных осложнений (8,2%) и число летальных исходов (8,7%), были несколько выше, чем в регистре GRAID, в котором было зафиксировано 3,7% серьезных инфекций и 3% смертей на 370 больных [17]. Однако согласно материалам регистра GRAID 11 летальных исходов наступили в среднем через 12 мес после первого курса РТМ, в то время как большая часть пациентов наблюдалась в среднем в течение 6 мес. Это не исключает возможность нарастания частоты тяжелых НР и летальности при более длительных сроках наблюдения. По данным другого регистра, включившего 4320 больных с разными аутоиммунными заболеваниями, было зарегистрировано 2,4% летальных исходов. При этом в подгруппе больных, получавших, наряду с РТМ, ГК и ИСП, летальность составила 10,4%, а основной ее причиной (в 43,6% случаев) были тяжелые инфекции [78]. По мнению многих исследователей, терапия ГК и ИСП и коморбидные состояния играют основную негативную роль в развитии инфекционных осложнений у больных ИВРЗ, получающих РТМ. Многие из включенных в наше исследование пациентов изначально имели высокий риск инфекционных осложнений, обусловленный активным плохо контролируемым иммуновоспалительным процессом, дефектами иммунной системы на фоне применения ГК и ИСП и/или органной недостаточности. Поэтому высокий риск инфекционных осложнений и летальности был прогнозируем независимо от применения РТМ.

Наши данные совпадают с материалами других исследований о более высокой частоте НР при СКВ и АНЦА-СВ, чем при других ИВРЗ, включая РА. В то же время в нашей группе пациентов с СКВ частота тяжелых инфекций составила 5% и была ниже, чем в других исследованиях РТМ у больных СКВ – EXPLORER (9,5%) [24] и LUNAR (16,4%) [79]. При АНЦА-СВ тяжелые инфекции отмечены у 12% пациентов, в то время как в клиническом испытании

РТМ при АНЦА-СВ (RITUXIVAS) серьезные инфекции имели место чаще – у 18% пациентов [30]. Важно, что частота НР, включая инфекционные, не увеличивалась при повторных курсах РТМ. Данные международных регистров и материалы многочисленных открытых исследований также подтверждают безопасность применения РТМ у больных с ИВРЗ [17, 21, 22, 28, 38, 42].

Таким образом, применение РТМ у больных ИВРЗ, рефрактерных к стандартной терапии или имеющих к ней противопоказания, позволило добиться полного или частичного ответа на терапию у большинства больных. Назначение повторных курсов РТМ приводило к устойчивому и долгосрочному эффекту. Частота НР и летальность были сопоставимы с данными регистров пациентов, получающих РТМ, в других странах. Учитывая тяжесть и плохой прогноз больных, которые получали лечение РТМ, применение потенциально эффективного препарата представляется этически оправданным. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения схем назначения РТМ (периодичности, длительности), оптимизации безопасности и поиска путей предотвращения НР. Целесообразно создание регистра больных с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, для более полного понимания его места в комплексном лечении тяжелой аутоиммунной патологии.

Прозрачность исследования

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

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. Dorner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):247. DOI: 10.1186/ar2780. Epub 2009 Oct 14.
2. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382(9894):819–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60954-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60954-X).
3. Hampe CS. B cell in autoimmune diseases. *Scientifica*. 2012;2012:ID 215308.
4. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311–21. [Nasonov EL, Solov'ev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-311-321>.
5. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Гомеостаз В-лимфоцитов и направления анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):432–8. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. B-lymphocyte homeostasis and anti-B-cell therapy areas for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):432–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1256>.
6. Bluml S, McKeever K, Ettinger R, et al. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 1):S4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3906>.
7. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 343 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 343 p.]
8. Engel P, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):127–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.109.002006>.
9. Pateinakis P, Pyrasopoulou A. CD20+B cell depletion in systemic autoimmune diseases: common mechanism of inhibition or disease-specific effect on humoral immunity? *Biomed Res Int*. 2014;2014:973609. DOI: 10.1155/2014/973609. Epub 2014 Mar 27.
10. Coca A, Sanz I. Updates on B-cell immunotherapies for systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(5):451–6.
11. Bosello S, de Luca G, Tolusso B, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. 2011;10(10):624–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.013>.
12. Abdulahad WH, Kroese FG, Vissink A, Bootsma H. Immune regulation and B-cell depletion therapy in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2012;39(1–2):103–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.01.009>.
13. Aggarwal R, Oddis C. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(6):635–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328358ac72>.

14. Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):143–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.061002>.
15. Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of Rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):634–43. DOI: 10.1093/rheumatology/ker150. Epub 2011 May 25.
16. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):913–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.029694/>. Epub 2004 Nov 18.
17. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3337>.
18. 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: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq368>.
19. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4):468–76. Epub 2010 Aug 30.
20. Witt M, Grunke M, Proft F, et al. Clinical outcome and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) – results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus.* 2013;22(11):1142–9. DOI: 10.1177/0961203313503912.
21. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res.* 2010;62(12):1787–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20318>.
22. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, et al. Efficacy and safety of Rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: results from a German Registry (GRAID). *J Rheumatology.* 2012;39(11):2153–6. DOI: 10.3899/jrheum.120482.
23. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):482–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24341>.
24. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al; for 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: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34359>.
25. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2458–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27541>.
26. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(11):3586–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq256>.
27. Nebro FA, Fuente JM, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012;21(10):1063–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312446627>.
28. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Rego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;pii:S0049-0172(14)00050-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002.
29. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2156–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24637>.
30. Jones R, Cohen Tervaert J, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>.
31. Stone J, Merkel P, Spiera R, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>.
32. Specks U, Stone JH; RAVE-ITN Research Group. Long-term efficacy and safety results of the RAVE trial. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:65.
33. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, et al.; Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: a systemic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):542–57. DOI: [Dpi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.07.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.07.010).
34. Daoussis D, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos H. B-cell depletion therapy in systemic sclerosis: experimental rationale and update on clinical evidence. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:214013. DOI: 10.1155/2011/214013. Epub 2011 Aug 3.
35. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep093>.
36. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30 (2 Suppl 71):S17–S22. Epub 2012 May 29.
37. Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol.* 2013;40(1):52–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120778>.
38. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204522.
39. Pijpe J, Meijer J, Bootsma H, et al. Clinical and histological evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3251–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24903>.
40. Meijer J, Meiners P, Vissink A, et al. Effective rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):960–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27314>.
41. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1026–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202293>.
42. Carrubi F, Cipriani P, Marrelli A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjogren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R172. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4359>.
43. Majmudar S, Hall HA, Zimmermann B. Treatment of adult inflammatory myositis with rituximab: an emerging therapy for refractory patients. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(7):338–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181bb8e70>.
44. Mahler EA, Blom B, Voermans NC, et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2206–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker088>.
45. Marie I, Dominique S, Janvresse A, et al. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med.* 2012;106(4):581–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.001.
46. Munoz-Beamud F, Isenberg DA. Rituximab as an effective alternative therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathies.

- Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):896–903. Epub 2013 Sep 18.
47. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):314–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37754>.
 48. Unger L, Kampf S, Luthke K, Aringer M. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1630–8. DOI: 10.1093/rheumatology/keu024.
 49. Furst DE, Fleischman R, Kalden J, et al. Documentation of off-label use of biologics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii35–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-consensusapp.
 50. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
 51. Luqmani R, Bacon P, Moots R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671–8.
 52. Hellmich B, Flossman O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):605–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062711>. Epub 2006 Dec 14.
 53. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288–91.
 54. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24 (6 Suppl 43):S-99–104.
 55. Petri M. Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl 3:iii61–4.
 56. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(6):592–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.6.592>.
 57. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998;25(1):84–8.
 58. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Amer J Respir Crit. Care Med.* 1995;152(3):1107–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.152.3.7663792>.
 59. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1103–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.110619>.
 60. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):100–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000100015>.
 61. Miller FW, Rider LG, Chung YL; International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(11):1262–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.11.1262>.
 62. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, 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>.
 63. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1581–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2106012>.
 64. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(3):159–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-010-8205-3>.
 65. Moerman RV, Arends S, Meiners PM, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI) is sensitive to show efficacy of rituximab treatment in a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):472–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203736.
 66. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized, controlled, trial of rituximab for treatment of severe cryoglobulemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2011; 64(3):843–53. DOI: 10.1002/art.34331.
 67. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1263–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22505>.
 68. Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg DA. Effect of rituximab-based depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus – report of 17 cases and review of the literature. *Lupus.* 2013;22(9):932–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313497115>.
 69. Reddy V, Jayne D, Close D, Isenberg D. B-cell depletion in SLE: clinical and trial experience with Rituximab and ocrelizumab and implication for study design. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/ar3910. Epub 2013 Feb 11.
 70. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Clinical outcome of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2441–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38044>.
 71. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele DA, et al. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1208–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker526>.
 72. Barr TA, Shen P, Brown S, et al. B cell depletion therapy ameliorate autoimmune disease through ablation of IL-6 producing B cells. *J Exp Med.* 2012;209(5):1001–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20111675>.
 73. Luu VP, Vazquez I, Zlotnik A. B cell participate in tolerance autoimmunity through cytokine production. *Autoimmunity.* 2014;47(1):1–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2013.856006>. Epub 2013 Nov 18.
 74. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2007;17(3):191–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0565-z>. Epub 2007 Jun 20.
 75. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958–67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
 76. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22204>.
 77. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Eng J Med.* 2006;354(25):2655–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055120>.
 78. Shetty S, Ahmed AR. Preliminary analysis of mortality associated with rituximab use in autoimmune diseases. *Autoimmunity.* 2013;46(8):487–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2013.838563>.
 79. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus.* 2011;20(7):709–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310395802>.

Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов)

Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Румянцева О.А., Урумова М.М., Шубин С.В., Годзенко А.А., Смирнов А.В., Тюхова Е.Ю., Глухова С.И., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Елена
Ефимовна Губарь;
gubarelena@yandex.ru

Contact: Elena Gubar;
gubarelena@yandex.ru

Поступила 06.05.14

Цель — изучить клинические проявления аксиального спондилоартрита (аксСпА) в зависимости от используемого набора критериев ASAS, а также оценить российскую версию модифицированных Нью-Йоркских критериев АС на российской популяции больных.

Материал и методы. Обследованы 73 пациента в возрасте от 18 до 45 лет с воспалительной болью в позвоночнике длительностью ≥ 3 мес и ≤ 5 лет. Для оценки активности использовали индексы BASDAI и ASDAS-СРБ, функционального статуса — BASFI. Обследование включало: определение HLA-B27, рентгенографию таза и поясничного отдела (ПО) позвоночника, ультразвуковое исследование (УЗИ) тазобедренных суставов (ТБС) и пяточных областей, магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) и ПО позвоночника, ТБС (при наличии клинических признаков поражения), денситометрию ПО позвоночника (L_{II-IV}) и шейки бедра.

Результаты. Средний возраст больных — $28,3 \pm 6,4$ года, средняя длительность болезни — $19,9 \pm 14,4$ мес. У 94,5% больных обнаружен HLA-B27. BASDAI составлял в среднем $4,1 \pm 1,9$; ASDAS — $2,7 \pm 1,3$; BASFI — $2,6 \pm 2,1$. Периферический артрит наблюдался у 65,8%, коксит — у 31,5%, энтезиты пяточных областей — у 61,6%, дактилиты — у 19,2%, снижение минеральной плотности кости — у 17,8% больных. При МРТ воспалительные изменения в аксиальном скелете были выявлены у 84,9% больных, активный сакроилиит (СИ) — у 72,6% больных. При рентгенографии определенный СИ был обнаружен у 49,3% больных («классический» АС). 30,1% больных с активным СИ по данным МРТ (МРТ-СИ) и без структурных изменений КПС имели дорентгенологическую стадию АС (по российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев). 74,0% больных удовлетворяли обоим наборам критериев ASAS для аксСпА, 5,5% — соответствовали только I набору критериев, 20,5% — только II набору. Сформированы три группы больных. В 1-ю вошли пациенты с рентгенологически подтвержденным СИ, во 2-ю — с МРТ-СИ и в 3-ю — без СИ. Достоверные различия между группами наблюдались по полу пациентов (доля мужчин в 1-й и 2-й группах была больше, чем в 3-й: $p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,033$), по частоте выявления высокой активности согласно индексу ASDAS (в 1-й и 2-й группах она встречалась чаще, чем в 3-й; $p=0,02$ в обоих случаях), а также по наличию воспалительных изменений в позвоночнике по данным МРТ (выявлены у 26% больных 3-й группы, не выявлены у больных 2-й группы; $p=0,05$).

Заключение. У половины больных с длительностью симптомов аксСпА около 20 мес уже имеются структурные изменения в КПС, поэтому им может быть установлен диагноз «классического» АС. 80% пациентов с аксСпА длительностью ≤ 5 лет соответствуют диагнозу АС по российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев, причем дорентгенологическая стадия болезни имеется у 1/3 из них. Доля мужчин среди больных, имеющих рентгенологически подтвержденный СИ и МРТ-СИ, была больше, чем среди больных без СИ. При наличии СИ чаще выявляется высокая активность по ASDAS. Воспаление в позвоночнике может предшествовать активному СИ по данным МРТ. Не выявлено клинических различий между пациентами с рентгенологически подтвержденным АС и с дорентгенологической стадией АС по российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; критерии ASAS; сакроилиит по данным МРТ.

Для ссылки: Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):507–512

CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WITH EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (RUSSIAN COHORT OF PATIENTS)

Gubar' E.E., Bochkova A.G., Dubinina T.V., Dyomina A.B., Rumyantseva O.A., Urumova M.M., Shubin S.V., Godzenko A.A., Smirnov A.V., Tyukhova E.Yu., Glukhova S.I., Erdes Sh.F.

Objective: to study clinical manifestations of axial spondyloarthritis (axSpA) fulfilling ASAS criteria and to evaluate Russian version of modified New York criteria for the diagnosis of AS in Russian patients.

Subjects and methods. Authors examined 73 patients aged 18–45 years suffering from inflammatory back pain for a period from 3 months to 5 years. BASDAI and ASDAS-CRP were used to assess activity, whereas BASFI — to evaluate functional status. Examination included: assessment of HLA-B27 rate, X-ray of pelvis and lumbar spine, ultrasonography of hip joints and calcaneal regions, magnetic-resonance imaging (MRI) of sacroiliac joints, lumbar spine and hip joints (if clinical signs of injury are present), densitometry of lumbar spine (L_{II-IV}) and femoral neck.

Results. Mean age of patients was 28.3 ± 6.4 years, mean duration of disease — 19.9 ± 14.4 months. HLA-B27 was found in 94.5% of patients. Mean BASDAI value was 4.1 ± 1.9 ; ASDAS — 2.7 ± 1.3 ; BASFI — 2.6 ± 2.1 . Peripheral arthritis was observed in 65.8% of cases, coxitis — in 31.5%, calcaneal enthesitis — in 61.6%, dactylitis — in 19.2%, low bone mineral density — in 17.8%. MRI showed inflammatory changes of axial skeleton in 84.9% of patients, active sacroiliitis (SI) — in 72.6%. X-ray revealed definite SI in 49.3% of patients («classic» AS). According to MRI data, 30.1% of patients with active SI and without structural changes of sacroiliac joints had pre-radiological stage of AS (by Russian version of modified New York criteria). 74.0% of patients fulfilled both sets of ASAS crite-

ria for axSpA, 5.5% – met only I criteria set, whereas 20.5% – only II criteria set. Three groups of patients were defined. The first included patients with radiologically proven SI, the second – with MRI-proven SI and the third – patients without SI. Significant difference between the groups was detected either by gender (number of males in groups I and II exceeded that in group III: $p_{1-3}=0.002$, $p_{2-3}=0.033$) or by the rate of high activity according to ASDAS index (observed in groups I and II more frequently than in group III; $p=0.02$ in both cases) or by presence of inflammatory changes in spine in MRI scans (detected in 26% of patients of group III, not detected in patients of group II; $p=0.05$).

Conclusion. Half of patients with axSpA symptoms longer than 20 months already have structural changes in sacroiliac joints, so they can be diagnosed as «classic» AS. 80% of patients who had axSpA for less than 5 years match the description of AS provided by Russian version of modified New York criteria; one third of them has pre-radiological stage of disease. Number of males with radiologically proven SI and MRI-proven SI was larger than that of patients without SI. SI is often accompanied with high activity according to ASDAS. MRI showed that, inflammatory processes in spine may precede active SI. No clinical differences were revealed between patients with radiologically proven AS and pre-radiological stage of AS described by Russian version of modified New York criteria.

Key words: axial spondyloarthritis; ASAS criteria; MRI-proven sacroiliitis.

Reference: Gubar' EE, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Clinical profile of patients with early axial spondyloarthritis (Russian cohort of patients). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):507–512.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-507-512>

Спондилоартриты (СПА) – группа заболеваний, включающая в себя анкилозирующий спондилит (АС), СПА, ассоциированные с псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и неспецифическим язвенным колитом), реактивный СПА и недифференцированный СПА (нСПА) [1]. Среди СПА чаще всего встречаются АС и нСПА, последний с течением времени также может трансформироваться в АС [2]. Эту группу заболеваний объединяет общность многих клинических проявлений и ассоциация с HLA-B27 антигеном. В настоящее время СПА подразделяются на две группы – аксиальный и периферический СПА. Термин «аксиальный СПА» (аксСПА) применяется для СПА, протекающего с вовлечением аксиального (осевого) скелета и соответствующего классификационным критериям данного заболевания [3]. Основным клиническим симптом аксСПА – воспалительная боль в нижней части спины. Ранняя диагностика СПА стала особенно актуальной в последнее время в связи с возможностью эффективного лечения заболеваний этой группы ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α).

Как известно, при использовании модифицированных Нью-Йоркских критериев 1984 г. [4] постановка диагноза АС запаздывает в среднем на 8 лет [5]. В 2009 г. Международной рабочей группой по изучению АС (ASAS) были разработаны классификационные критерии для аксСПА [3]. Особенностью этих критериев является возможность установления диагноза до развития подтвержденного рентгенологически сакроилиита (СИ) [4]. Новые критерии аксСПА впервые учитывают воспалительные изменения (ВИ) в крестцово-подвздошных суставах (КПС), выявляемые с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эти критерии также позволяют классифицировать заболевание как аксСПА и у больных без СИ. Критерии содержат два альтернативных набора признаков аксСПА: I вариант базируется на наличии СИ, выявленного одним из методов визуализации (МРТ или рентгенография), в то время как II набор – на выявлении HLA-B27 в сочетании с другими клиническими проявлениями СПА [3] (см. рисунок).

Изучения клинических особенностей больных аксСПА в зависимости от используемого набора критериев

Классификационные критерии ASAS для аксиального спондилоартрита (СПА)

Для пациентов с болью в спине продолжительностью ≥ 3 мес и возрастом начала < 45 лет

Сакроилиит по данным МРТ
или рентгенографии*

или

HLA-B27

плюс

плюс

≥ 1 признак СПА#

≥ 2 других признака СПА#

Признаки СПА

- воспалительная боль в спине
- артрит
- энтезит(пяточный)
- увеит
- дактилит
- псориаз
- болезнь Крона/ язвенный колит
- хороший ответ на НПВП
- семейный анамнез СПА
- HLA-B27
- повышенный уровень С-РБ

* Сакроилиит

- активное (острое) воспаление на МРТ, характерное для сакроилиита при СПА
- достоверный сакроилиит на рентгенографии по модифицированным Нью-Йоркским критериям

649 пациентов с болью в спине;
Чувствительность: 82,9%, специфичность: 84,4%
Только визуализирующее исследование:
чувствительность: 66,2%, специфичность: 97,3%



Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (с разрешения)

Критерии ASAS для диагностики СПА. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, СРБ – С-реактивный белок

ASAS не проводилось. В настоящее время нерентгенологический аксСпА и АС рассматриваются рядом исследователей в рамках одного заболевания. Однако вопрос о трансформации аксСпА в «классический» АС недостаточно изучен: неясно, все ли больные с наличием МРТ-СИ станут впоследствии отвечать модифицированным Нью-Йоркским критериям АС. Наблюдение за рубежом за ранними когортами больных аксСпА не внесло полной ясности в отношении пропорций больных с дорентгенологическим аксСпА и пациентов, соответствующих диагнозу АС уже на ранних стадиях заболевания.

Целью настоящего исследования было изучить клинические проявления раннего аксСпА в зависимости от используемого для классификации болезни набора критериев на российской популяции больных. На данной когорте пациентов впервые осуществлена попытка проверки российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев [6].

Материал и методы

В 2012 г. впервые в России мы начали отбирать больных в соответствии с критериями ASAS для аксСпА [3]. В исследование были включены 73 пациента в возрасте от 18 до 45 лет с воспалительной болью в позвоночнике (по критериям экспертов ASAS) [1] длительностью ≥ 3 мес и ≤ 5 лет. В исследование не включались беременные женщины, пациенты, имеющие противопоказания к проведению МРТ (пейсмейкер, эндопротез тазобедренного сустава — ТБС, металлоконструкции на позвоночнике и др.), а также больные с тяжелой органной патологией, алкоголизмом, наркоманией, психическими заболеваниями, пациенты, не подписавшие информированное согласие. Все пациенты проживали в Москве или Московской области и последовательно обратились в поликлинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с марта 2012 г. по сентябрь 2013 г.

Оценка клинической активности СпА и функционального статуса пациентов выполнялась согласно рекомендациям ASAS [1]. Для определения активности использовали индексы BASDAI и ASDAS-СРБ, функциональный статус оценивался по индексу BASFI. Для оцен-

ки боли в спине, утренней скованности, общей оценки активности заболевания пациентом (ОАЗП), BASDAI и BASFI использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) с количеством баллов от 0 до 10. Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня СРБ, анализ мочи) у всех пациентов определяли наличие HLA-B27 антигена, а также проводили рентгенографию таза и поясничного отдела (ПО) позвоночника с захватом двух последних грудных позвонков (в боковой проекции). Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС и пяточных областей. УЗИ проводилось на аппарате Sono Diagnost 360 (Philips) с использованием линейного (7,5 МГц) и конвексного (5,0 МГц) датчиков. Наличие выпота в полости ТБС устанавливалось в том случае, когда расстояние между сигналами от капсулы сустава до шейки бедра (ШБ) составляло >7 мм [7]. Всем пациентам проводили МРТ КПС и ПО позвоночника. Пациентам с клиническими признаками поражения ТБС (учитывали наличие боли в покое, при активных и пассивных движениях, ограничение движений) проводилась также МРТ ТБС (на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 T, матрица 288×192). ПО позвоночника исследовали в сагиттальных проекциях, КПС — в полукоронарных, ТБС — в аксиальной и коронарной проекциях. Активные ВИ определялись в режиме STIR [1] с толщиной срезов 4 мм. Выявление явного субхондрального отека костного мозга (остеита), визуализируемого как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR, расценивалось в качестве МРТ-признака спондилита, и/или СИ, и/или коксита. Наличие ВИ в КПС, позвоночнике и в ТБС констатировалось, если признаки остеита определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более чем два гиперинтенсивных очага активного воспаления на одном срезе [1]. При оценке МРТ-признаков коксита, помимо остеита, учитывался также выпот в полость сустава. Всем пациентам проводилась денситометрия ПО позвоночника (L_{II-IV}) и ШБ с использованием двухэнергетического рентгеновского остеоденситометра Discovery A (Hologic, США). Учитывая молодой возраст пациентов, расчет минеральной плотности кости (МПК) производился по Z-критерию [8]. Снижением МПК считались показатели Z-критерия $\leq -2,0$ стандартного отклонения (хотя бы в одном исследуемом отделе).

При подозрении на наличие у пациента воспалительного заболевания кишечника (болезнь Крона/неспецифический язвенный колит) больного осматривал проктолог, производилась колоноскопия. Для подтверждения диагноза псориаза пациента консультировал дерматолог. Для исключения триггерных инфекций больных осматривали уролог, гинеколог, им проводилось исследование соскоба из уретры или цервикального канала на хламидии, копрокультуры — на носительство бактерий кишечной группы. Пациентов с подозрением на увеит осматривал окулист. При наличии кардиальных жалоб, нарушений ритма сердца проводилась эхокардиография для исключения аортита и другой патологии сердца. У всех пациентов собирался семейный анамнез для выявления признаков СпА у родственников первой-второй степени родства.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процеду-

Таблица 1 Исходная характеристика больных ранним аксСпА

Параметры	Значение
Число больных, n	73
Пол (м/ж), n	33/40
Возраст, годы, $M \pm \delta$	$28,3 \pm 6,4$
Длительность заболевания, мес, $M \pm \delta$	$19,9 \pm 14,4$
Периферический артрит, n (%)	48 (65,8)
Клинические признаки коксита, n (%)	23 (31,5)
Индекс BASDAI, баллы, $M \pm \delta$	$4,12 \pm 1,91$
Индекс ASDAS, баллы, $M \pm \delta$	$2,70 \pm 1,25$
Индекс BASFI, баллы, $M \pm \delta$	$2,60 \pm 2,06$
HLA-B27, n (%)	69 (94,5)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,1 [1,8; 46,9]

Примечание. BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index; ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. HLA-B27 — человеческий лейкоцитарный B27-антиген.

ры описательной статистики, непараметрические методы сравнения.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №350 «Ранний спондилоартрит: эволюция, диагностика, тактика лечения», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. До начала исследования тема была одобрена Локальным этическим комитетом и получила государственную регистрацию № 01201180903. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Результаты

Проанализированы результаты клинического обследования 73 пациентов (33 мужчины и 40 женщин), которым впервые в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой был диагностирован аксСпА. Средний возраст больных составил $28,3 \pm 6,4$ года, средняя длительность болезни — $19,9 \pm 14,4$ мес. У преобладающего большинства больных ($n=69$; 94,5%) обнаружен HLA-B27. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Высокая активность по BASDAI отмечалась у 35 (47,9%), по ASDAS-СРБ — у 29 (39,7%) пациентов; очень высокая активность — соответственно у 4 (5,5%) и у 20 (27,4%) больных. Медиана СРБ для 73 больных составила 13,1 [1,8; 46,9] мг/л. Повышение уровня СРБ в 2 раза и более (≥ 10 мг/л) отмечалось у 40 (54,8%) пациентов.

В целом ВИ в аксиальном скелете при МРТ были выявлены у 62 (84,9%) больных: у 53 (72,6%) — в области КПС, у 21 (28,7%) — в ТБС, у 8 (11,0%) — в ПО позвоночника.

Следует отметить, что структурные изменения в позвоночнике были минимальными (квадратизация тел позвонков) и отмечались у 13 (17,8%) пациентов; синдесмофитов в нижнегрудном отделе и ПО позвоночника ни у кого из пациентов выявлено не было.

У 1/3 больных ($n=23$; 31,5%) при клиническом обследовании определялись боли и ограничение движений в ТБС. Коксит по результатам УЗИ был подтвержден у 20 (87%), а по данным МРТ — у 21 (91%) из них.

В нашей когорте больных с аксСпА достаточно часто встречались внепозвоночные проявления, в том числе у 48 (65,8%) больных имелся периферический артрит, у 45 (61,6%) — энтезиты пяточных областей (ахиллобурсит или плантарный фасциит, подтвержденные данными УЗИ), у 36 (49,3%) — энтезиты другой локализации, у 14 (19,2%) — дактилиты. Внеоскелетные проявления были зарегистрированы относительно редко: передний увеит — у 3 (4,1%) больных, псориаз — у 2 (2,7%), воспалительные заболевания кишечника — у 2 (2,7%). У 2 (2,7%) больных по данным УЗИ сердца был заподозрен аортит (расширение корня и восходящего отдела аорты, уплотнение в зоне аортального контакта).

Несмотря на молодой возраст пациентов и небольшую длительность заболевания, снижение МПК (Z-критерий $\leq -2,0$ SD хотя бы в одном исследуемом отделе) выявлено у 13 (17,8%) больных.

У 9 (12,3%) больных в семьях имелись заболевания из группы СпА.

В нашей когорте большинство ($n=54$; 74,0%) больных удовлетворяли обоим наборам критериев ASAS для аксСпА, поскольку у них помимо воспалительной боли в спине был выявлен СИ по данным МРТ (МРТ-СИ) или

рентгенографии (*визуализационный признак*), а также обнаружен HLA-B27 (*иммуногенетический признак*), плюс имелось не менее двух *клинических признаков* СпА. Среди 73 больных только у 4 (5,5%) отсутствовал HLA-B27. Этим больным диагноз аксСпА был установлен на основании I варианта критериев ASAS: *наличие СИ по данным МРТ или рентгенографии плюс ≥ 1 признак СпА* [1]. 15 (20,5%) больных соответствовали только II набору критериев ASAS: *наличие HLA-B27 плюс ≥ 2 других признака СпА (при отсутствии СИ по данным МРТ или рентгенографии)* [1].

У значительного числа больных ($n=36$; 49,3%) при первом обследовании были выявлены структурные изменения в КПС, которые соответствовали критериям рентгенологически определенного СИ (двусторонний $\geq$ II стадии или односторонний III–IV стадии по Kellgren). Таким образом, половине пациентов, с небольшой длительностью симптомов аксСпА (20 мес), уже мог быть установлен диагноз «классического» АС в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [4]. Активный МРТ-СИ был обнаружен у 53 (72,6%) пациентов, в том числе у 31 больного с рентгенологически подтвержденным СИ. У оставшихся 22 больных, имевших активный МРТ-СИ, рентгенологические признаки деструкции КПС обнаружены не были, и, в соответствии с российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев, они имели дорентгенологическую стадию АС [6]. В табл. 2 мы приводим сравнительную характеристику пациентов с аксСпА.

Как следует из табл. 2, по основным клиническим характеристикам пациенты, имеющие рентгенологически подтвержденный СИ и МРТ-СИ (1-я и 2-я группы), между собой практически не различались. Имевшиеся различия (по полу, длительности болезни, дактилитам, снижению МПК и др.) статистической достоверности не достигали. Пациентам, имеющим рентгенологически подтвержденный СИ (1-я группа), может быть установлен диагноз «классического» АС. Больные с МРТ-СИ (2-я группа) соответствуют дорентгенологической стадии АС по российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев. Таким образом, 58 (80%) пациентов с воспалительными болями в спине длительностью ≤ 5 лет, включенных в исследование в соответствии с критериями ASAS 2009 г. для аксСпА, соответствовали диагнозу АС по российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев.

Необходимо отметить, что нами обнаружены определенные различия между группами больных, имеющих СИ (выявленный любым из методов визуализации) и без СИ. Среди пациентов, имеющих СИ (1-я и 2-я группы), достоверно чаще, чем в 3-й группе, встречались лица мужского пола. В 1-й группе их было 52,3%, во 2-й — 45,5%, а в 3-й — 13,3% ($p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,033$). Интересно, что пациенты с семейным анамнезом в 8 раз чаще встречались в группе больных без СИ (40 и 8,3%; $p_{1-3}=0,009$; 40 и 4,6% $p_{2-3}=0,006$). В целом не выявлено различий в активности заболевания у больных, имеющих и не имеющих СИ. В то же время в группе пациентов без вовлечения КПС достоверно реже (только в 1/3 случаев) встречались больные с высокой активностью СпА по индексу ASDAS ($p_{1-3}=0,02$; $p_{2-3}=0,02$). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных без СИ при МРТ в 26% случаев были выявлены ВИ в позвоночнике, в то время как ни у кого из пациентов с МРТ-СИ они не обнаружены ($p=0,05$).

Таблица 2 Сравнительная характеристика больных ранним аксСпА в зависимости от варианта критериев диагноза и метода визуализации СИ

Параметры	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=22)	3-я группа (n=15)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Пол (м/ж), n	21/15	10/12	2/13	0,33	0,002	0,033
Возраст, годы, M±δ	28,3±7,08	27,5±6,14	29,5±5,13	0,68	0,55	0,31
Длительность заболевания, мес, M±δ	21,8±16,0	15,0±12,2	22,4±12,7	0,09	0,89	0,079
HLA-B27, n (%)	34 (94,4)	20 (90,9)	15 (100)	0,92	0,34	0,24
Индекс BASDAI, баллы, M±δ	3,8±1,95	4,6±1,87	4,2±1,87	0,15	0,47	0,60
BASDAI ≥4, n (%)	18 (50)	13 (59,1)	7 (46,7)	0,50	0,83	0,46
Индекс ASDAS, баллы, M±δ	2,7±1,28	3,0±1,15	2,4±1,31	0,36	0,46	0,15
ASDAS ≥2,1, n (%)	25 (69,4)	16 (72,7)	5 (33,3)	0,79	0,02	0,02
Индекс BASFI, баллы, M±δ	2,4±1,95	3,2±2,32	2,5±1,85	0,15	0,91	0,22
Периферический артрит, n (%)	24 (66,7)	12 (54,6)	12 (80)	0,36	0,32	0,10
Боли в области ТБС, n (%)	14 (38,9)	6 (27,3)	5 (33,3)	0,36	0,70	0,69
МРТ-коксит, n (%)	11 (30,6)	6 (27,3)	4 (26,7)	0,79	0,78	0,97
УЗИ-коксит, n (%)	11 (30,6)	5 (22,7)	4 (26,7)	0,79	0,73	0,78
Энтезиты пяток, n (%)	24 (66,7)	13 (59,1)	8 (53,3)	0,56	0,37	0,73
Дактилит, n (%)	7 (19,4)	2 (9,1)	5 (33,3)	0,28	0,30	0,07
Увеит, n (%)	0	2 (9,1)	1 (6,7)	0,08	0,11	0,79
Псориаз, n (%)	0	1 (4,6)	1 (6,7)	0,16	0,11	0,78
Воспалительные заболевания кишечника, n (%)	1 (2,8)	1 (4,6)	0	0,72	0,40	0,30
Семейный анамнез АС, n (%)	3 (8,3)	1 (4,6)	6 (40)	0,57	0,009	0,006
СОЭ, M±δ	22,5±17,7	19,5±14,5	24,0±22,0	0,50	0,80	0,46
СРБ, мг/л, Me	35,1	27,4	16,8	0,67	0,34	0,46
Повышение уровня СРБ, n (%)	23 (66,6)	13 (61,9)	8 (53,3)	0,94	0,53	0,60
СРБ ≥10 мг/л, n (%)	22 (61,1)	11 (50,0)	7 (46,7)	0,41	0,34	0,84
МРТ-СИ, n (%)	31 (86,1)	22 (100)	0	0,70		
МРТ-ВИ в ПО позвоночника, n (%)	4 (11,1)	0	4 (26,7)	0,11	0,18	0,05
Снижение МПК, n (%)	9 (25)	1 (4,6)	3 (20)	0,08	0,70	0,15

Примечание. 1-я группа – больные с рентгенологически подтвержденным диагнозом АС, 2-я группа – больные с дорентгенологической стадией АС (имеющие МРТ-СИ) и 3-я группа – больные без СИ. Больным 1-й и 2-й групп диагноз аксСпА может быть установлен на основании I варианта критериев ASAS, больным 3-й группы – на основании II варианта критериев ASAS. Больные 1-й группы соответствуют диагнозу «классического» АС, 2-й группы – дорентгенологической стадии АС.

Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у половины (49,3%) пациентов с аксСпА, имеющих воспалительные боли в спине ≤5 лет, уже имелись структурные изменения в КПС, т. е. диагноз АС у них соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям. Эти данные согласуются с результатами обследования в берлинской клинике пациентов с ранним СпА [9], согласно которым у 46,3% пациентов, с длительностью воспалительной боли в позвоночнике ≤6 лет, был выявлен рентгенологически подтвержденный СИ.

У 22 из 37 пациентов с аксСпА, у которых СИ не был выявлен при рентгенографии, ВИ КПС обнаружили при МРТ. Этим пациентам, с учетом того, что у них имелась также воспалительная боль в спине, можно было установить дорентгенологическую стадию АС согласно российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев [6]. Соответственно 59 (81%) из 73 пациентов с аксСпА и длительностью болезни <5 лет, имели АС, причем у 22 (37%) из них была дорентгенологическая (начальная) стадия болезни.

По данным когорт GESPIC [10] и HERNE [11], достоверные различия между больными АС и дорентгенологическим аксСпА (длительность заболевания ≤5 лет в обеих группах) были выявлены по полу и уровню СРБ,

среди больных аксСпА женщин было больше, чем среди пациентов с АС (соответственно 57,1 и 34,5%, 68,2 и 23,2%; $p < 0,05$). В настоящем исследовании в группе пациентов без СИ женщин было больше, чем в группах «классического» АС (86,7 и 41,7%; $p = 0,002$) и дорентгенологической стадии АС (МРТ-СИ) (86,7 и 54,5% соответственно; $p = 0,033$). Наблюдение за ESрАС когортой больных [12] с ранним СпА показало, что мужской пол вместе с HLA-B27 ассоциировался с воспалением в КПС, и эти пациенты чаще и быстрее достигали критериев «классического» АС. По данным мультивариантного анализа (наблюдение за GESPIC когортой больных) [10], на рентгенологическое прогрессирование СИ и трансформацию аксСпА в АС влияло только повышение уровня СРБ. В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий по уровню СРБ между группой больных с рентгенологически подтвержденным СИ и двумя другими группами, хотя при АС уровень СРБ был несколько выше, чем в группе аксСпА без СИ. В то же время необходимо отметить, что в группах пациентов с вовлечением КПС достоверно чаще, чем у больных без СИ, отмечалась высокая активность по ASDAS-СРБ (соответственно 69,4–72,7 и 33,3%; $p = 0,02$).

Обращает на себя внимание тот факт, что у 26,7% больных, не имевших ВИ в КПС, мы обнаружили при

МРТ ВИ в ПО позвоночника. МРТ других отделов позвоночника в настоящем исследовании запланировано не было. В последнее время в литературе широко обсуждается вопрос о возможности поражения позвоночника у больных аксСпА до развития СИ [13]. По данным ESрАС когорты [12], у половины больных аксСпА при МРТ выявлялись ВИ в позвоночнике без достоверных признаков МРТ-СИ. На основании этих результатов при обследовании больных с дорентгенологическим аксСпА следует рекомендовать проведение МРТ не только КПС, но и всех отделов позвоночника.

Трудно объяснить полученные нами данные о высокой частоте (40%) пациентов с семейным анамнезом в группе больных без СИ.

Таким образом, по результатам нашего исследования можно сделать следующие выводы, во многом согласующиеся с результатами обследования зарубежных когорт больных ранним аксСпА:

- Половина (49,3%) пациентов, с небольшой длительностью симптомов аксСпА (20 мес), уже имеют структурные изменения в КПС, и им может быть установлен диагноз «классического» АС в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г.
- 80% пациентов с аксСпА длительностью ≤ 5 лет соответствовали диагнозу АС по российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев, причем дорентгенологическая стадия болезни имела у 1/3 из них.
- В группе с аксСпА без СИ женщин было значительно больше, чем среди пациентов, имеющих воспалительные и структурные изменения в КПС.

- Достоверно большее число пациентов имеет высокую активность заболевания согласно индексу ASDAS-СРБ в группах больных с СИ, выявленным любым из методов визуализации.
- ВИ в позвоночнике по данным МРТ наблюдаются у 27% пациентов с дорентгенологическим аксСпА без МРТ-СИ. Таким образом, воспаление в позвоночнике может предшествовать активному МРТ-СИ.
- Не выявлено клинических различий между пациентами с рентгенологически подтвержденным АС и дорентгенологической стадией АС по российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №350 «Ранний спондилоартрит: эволюция, диагностика, тактика лечения», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. До начала исследования тема была одобрена Локальным этическим комитетом и получила государственную регистрацию № 01201180903.

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. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:iii1–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan M, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:535–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011247>.
3. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.108217>.
4. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
5. Дубинина ТВ, Эрдес Ш. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;(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;(2):43–48. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1415>.]
6. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>.
7. Kosky JM, Antilla PJ, Isomaki HA. Ultrasonography of the adult hip joint. *Scand J Rheumatol*. 1989;18(2):113–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009748909099926>.
8. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom*. 2004;7(1):17–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1385/JCD:7:1:17>.
9. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1998–2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201945>.
10. Rudwaleit M, Haibbel H. The early disease stage in axial spondyloarthritis. Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:717–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24483>.
11. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1415–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21688>.
12. Heuft-Dorenbosch L, Landewe R, Weijers R, et al. Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration: the Maastricht early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:92–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.053918>.
13. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(3):667–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38283>.

Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда

Подряднова М.В., Балабанова Р.М., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Мария
Владимировна
Подряднова;
podryadnovam@mail.ru

Contact: Mariya
Podryadnova;
podryadnovam@mail.ru

Поступила 08.04.14

Цель — изучение влияния клинических характеристик анкилозирующего спондилита (АС) на производительность труда.

Материал и методы. Обследовано 220 больных АС (162 мужчины и 58 женщин). Средний возраст больных составил $35,1 \pm 9,5$ года, средний возраст начала заболевания — $30,0 \pm 9,7$ года. Медиана продолжительности АС 73 мес [5; 396]. Активность заболевания по BASDAI и ASDAS в среднем была высокой — $4,6 \pm 2,1$ и $3,3 \pm 1,3$ соответственно. Индекс BASFI составил в среднем $4,1 \pm 2,6$, HAQ — $0,98 \pm 0,64$. Производительность труда оценивали по опроснику WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire — опросник производительности труда и повседневной активности) по четырем показателям: абсентеизм, презентеизм, общее снижение производительности (ОСП) и снижение повседневной активности (ПА).

Результаты. Из 220 больных АС работали 133 (60%). Медиана значения абсентеизма составила 0 [0; 85] %, а среднее значение презентеизма — $40,3 \pm 24,4\%$, ОСП — $59,1 \pm 32,9\%$. ПА была снижена в среднем на $49,8 \pm 26,6\%$. Между абсентеизмом и длительностью АС имелась отрицательная корреляция ($R = -0,22$). Индекс BASDAI коррелировал со всеми показателями WPAI: абсентеизмом ($R = 0,21$), презентеизмом ($R = 0,70$), ОСП ($R = 0,37$), снижением ПА ($R = 0,73$). Наиболее сильная взаимосвязь показателей WPAI ($R > 0,5$) отмечена с интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале. Индекс BASFI не был связан с абсентеизмом, ассоциация его с ОСП оказалась умеренной ($R = 0,30$), а с презентеизмом и снижением ПА — высокой ($R = 0,56$ и $R = 0,71$ соответственно).

Вывод. Основное влияние на производительность труда оказывала активность АС. Презентеизм значительно сильнее взаимосвязан с клиническими проявлениями АС, чем абсентеизм. Все показатели WPAI коррелировали с активностью болезни и выраженностью функциональной недостаточности.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; производительность труда; WPAI; абсентеизм; презентеизм; повседневная активность.

Для ссылки: Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513–519.

CORRELATION BETWEEN CLINICAL CHARACTERISTICS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND WORK CAPACITY AND PRODUCTIVITY Podryadnova M.V., Balabanova R.M., Urumova M.M., Erdes Sh.F.

Objective: to study how clinical characteristics of ankylosing spondylitis (AS) affect working efficiency.

Subjects and methods. Authors examined 220 patients with AS (162 males and 58 females). Mean age was 35.1 ± 9.5 years, mean age of the disease manifestation — 30.0 ± 9.7 years. Median duration of AS was 73 [5; 396] months. Activity of the disease was high (BASDAI and ASDAS values 4.6 ± 2.1 and 3.3 ± 1.3 respectively). BASFI was increased to 4.1 ± 2.6 , HAQ — 0.98 ± 0.64 . Work productivity was assessed with WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) questionnaire by four aspects: absenteeism, presenteeism, general reduction in productivity (GRP) and activities of daily living (ADL).

Results. Among 220 patients with AS, 133 were employed (60%). Median value of absenteeism comprised 0 [0; 85] %, presenteeism — $40.3 \pm 24.4\%$, GRP — $59.1 \pm 32.9\%$. Mean ADL was $49.8 \pm 26.6\%$ less than normal. Inverse correlation was observed between absenteeism and AS duration ($R = -0.22$). BASDAI correlated with WPAI aspects: absenteeism ($R = 0.21$), presenteeism ($R = 0.70$), GRP ($R = 0.37$) and reduction in ADL ($R = 0.73$). The strongest correlation detected was that between WPAI aspects ($R > 0.5$) and the intensity of pain assessed by visual analogue scale. BASFI index showed moderate correlation — with GRP ($R = 0.30$) and close — with presenteeism and reduction in ADL ($R = 0.56$ and $R = 0.71$ respectively) and did not correlate with absenteeism.

Conclusion. AS activity was the main factor influencing work productivity. Presenteeism correlates with clinical characteristics of AS considerably stronger than absenteeism. All WPAI aspects correlated with the disease activity and degree of functional impairment.

Key words: ankylosing spondylitis; work productivity; WPAI; absenteeism; presenteeism; activities of daily living.

Reference: Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):513–519.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-513-519>

Анкилозирующим спондилитом (АС) страдает 0,1–1,6% населения [1], причем преимущественно трудоспособного возраста. Развитие АС сопровождается нарастанием боли, скованности и ограничения функции по-

звоночника, что приводит к существенному снижению качества жизни (КЖ) [2], ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. Возникают ограничения в профессиональной и повседневной

деятельности, а в тяжелых случаях теряется способность к самообслуживанию. В 2012 г. при обследовании больных АС, проживающих в России, выявлено, что стойкая утрата трудоспособности наступала в среднем через 15 лет от начала болезни, а средний возраст выхода на инвалидность составил 46,3 года [3]. По данным А. Voopen и соавт. [4], доля нетрудоспособных больных АС уже через 12 мес от дебюта болезни составляет 5%, доходя до 23% к 15-му году заболевания, а по данным E.L. Healey и соавт. [5] через 17 лет от начала болезни не могли работать 40% больных.

Кроме стойкой потери трудоспособности, АС может вызывать и уменьшение производительности труда пациентов, сохранивших трудоспособность.

Влияние любого заболевания, в том числе АС, на трудоспособность может быть охарактеризовано несколькими показателями: абсентеизмом — отсутствием на рабочем месте, презентеизмом — присутствием на рабочем месте, но со сниженной производительностью труда и вынужденным уменьшением степени занятости работника (например, переход с полного рабочего дня на сокращенный) [6].

В работе W.P. Maksymowych и соавт. [7] при анализе данных 205 работающих больных АС с высокой активностью и средней продолжительностью заболевания 10 лет было показано, что абсентеизм составлял 9%, презентеизм — 41,7%. Необходимо иметь в виду, что при подсчете презентеизма исследователи сталкиваются с достаточно большими проблемами, так как объективное определение этого показателя в единицах времени возможно далеко не всегда. Кроме того, многие профессии (например, творческие) не имеют четких показателей производительности труда. Тем не менее экономический ущерб от презентеизма очень высок. R.Z. Goetzel и соавт. [8] придерживаются мнения, что в ряде случаев экономические потери из-за презентеизма превышают прямые медицинские расходы.

Абсентеизм, как правило, высчитывается в единицах времени и включает в себя часы, пропущенные вследствие болезни (по больничному листу, при посещении врача и т. п.). А. Voopen и соавт. [9] установили с использованием опросника HLQ (Health and Labor Questionnaire), что при АС больные отсутствуют на рабочем месте в среднем 18,9 дня в год, а абсентеизм за 14 дней составил в среднем 5,8 ч на одного больного. По данным исследования, проведенного в трех европейских странах — Франции, Бельгии и Нидерландах, временная утрата трудоспособности, связанная с отпуском по болезни, составила соответственно 6,5; 12 и 22 дня в год [10]. В двух исследованиях производительности труда при АС с интервалом в 10 лет средняя величина годового абсентеизма оценивалась в 60 дней [11].

Для определения снижения трудоспособности существует множество инструментов. Первым опросником, который позволял одновременно изучать абсентеизм, презентеизм и снижение повседневной активности (ПА), а также количественно оценивать величину презентеизма, стал Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) [12]. Основными преимуществами WPAI являются возможность оценивать производительность труда у работников разных профессий, однозначная формулировка вопросов, краткость и низкая трудоемкость заполнения, изучение ПА.

Целью нашего исследования было изучение влияния клинических характеристик АС на трудоспособность больных.

Материал и методы

В одномоментное исследование включались больные с диагнозом АС, установленным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г., в возрасте старше 18 лет, добровольно согласившиеся принять в нем участие. Всего было включено 220 больных АС (162 мужчины и 58 женщин), последовательно поступивших в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2012–2013 гг. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $35,1 \pm 9,5$ года, средний возраст начала заболевания — $30,0 \pm 9,7$ года. Медиана продолжительности АС была близка к 6 годам (73 [5; 396] мес).

Активность заболевания определяли с помощью индексов BASDAI и ASDAS, при расчете последнего в качестве лабораторного показателя использовали уровень С-реактивного белка (СРБ). Активность заболевания по BASDAI и ASDAS (СРБ) в среднем была высокой — $4,6 \pm 2,1$ и $3,3 \pm 1,3$. Большинство больных (92%) имели HLA-B27.

Функциональные нарушения у больных оценивали с помощью индекса BASFI, значение которого составило в среднем $4,1 \pm 2,6$. Для количественной оценки функциональной недостаточности (ФН) использовался также Стэнфордский опросник состояния здоровья — Health Assessment Questionnaire (HAQ), индекс HAQ в среднем составил $0,98 \pm 0,64$. Каждый пациент заполнял опросник EQ-5D, оценивал выраженность боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Поражение периферических и тазобедренных суставов диагностировалось на основании клинических признаков — наличия боли в суставах, выраженность которой определялась по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) 0–10 баллов и по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

На момент исследования 98% пациентов получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; 84% принимали их регулярно), 21% — сульфасалазин, 8% — метотрексат, 45% — генно-инженерные биологические препараты. Преднизолон в дозе от 5 до 30 мг/сут принимали 28 (13%) пациентов. Медиана кумулятивной дозы составила 540 [240; 2157] мг.

Изучение производительности труда и повседневной активности проводилось по опроснику WPAI, который оценивает влияние болезни на эти параметры по 10-балльной шкале. При этом под нулем понимается отсутствие влияния, под 10 — его максимальная степень. На основании заполненной анкеты WPAI высчитывались четыре показателя: абсентеизм, презентеизм, общее снижение производительности (ОСП) и снижение ПА. Показатели рассчитывались в процентах, первые три из них — только для пациентов, работающих по найму. Абсентеизм оценивался как отношение количества часов, пропущенных по болезни (вопрос 2), к сумме количества часов, пропущенных по болезни и фактически отработанных (вопросы 2 и 4): $[Q2/(Q2+Q4)] \cdot 100$, где Q — результат ответа на соответствующий вопрос. Презентеизм определялся непосредственно по шкале вопроса 5, в котором респондент должен был обобщить влияние болезни на трудоспособность в течение последних семи дней и обозначал соответствующую этой оценке точку на 10-балльной шкале: $(Q5/10) \cdot 100$. Если фактически отработанные часы отсутствовали, то эта величина не высчитывалась. ОСП высчитывалось как сумма абсентеизма и презентеизма

с учетом продолжительности последнего: $\{[Q2/(Q2+Q4)] + (Q5/10) \cdot [Q4/(Q2+Q4)]\} \cdot 100$. Снижение ПА оценивалось непосредственно по 10-балльной шкале вопроса 6: $(Q6/10) \cdot 100$ [7].

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке — медиану (Me) и межквартильный диапазон [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между анализировавшимися группами применялся U-критерий Манна–Уитни, определялась корреляция по Спирмену, при сравнении частоты признака в каждой группе — χ^2 . Проводился лог-регрессионный анализ.

Результаты

Из 220 больных АС, включенных в исследование, оплачиваемую работу имели 133 (60%). К моменту исследования 71 (32%) больной АС был вынужден оставить работу в связи с основным заболеванием, кроме того, 34 (15,5%) пациента перешли на сокращенный рабочий день. Средний возраст больных, потерявших работу из-за АС, составил $35,4 \pm 10,1$ года.

Инвалидность имели 124 (56,4%) больных, 118 (95,2%) из них получили ее в связи с АС или по совокупности заболеваний, включая АС. I, II и III группы инвалидности имели 5 (2,3%), 53 (24%) и 66 (30%) больных соответственно. Средний возраст пациентов, имевших инвалидность, составил $36,7 \pm 9,7$ года. Среди пациентов, имеющих инвалидность, 55 (44,4%) продолжали работать.

У больных в зависимости от группы инвалидности наблюдались достоверные различия уровня ФН (рис. 1) по BASFI и HAQ. Наиболее выраженная ФН по этим показателям наблюдалась у пациентов с I группой инвалидности.

Ограничения ПА по WPAI также существенно различались в зависимости от группы инвалидности ($p=0,007$).

Больные без группы инвалидности и пациенты с III группой имели значительно меньшие ограничения — 40 [20; 70] и 50 [30; 70] %, по сравнению с больными II и I групп инвалидности — 60 [40; 70] и 80 [60; 100] % соответственно ($p=0,02$). При этом достоверного различия в снижении ПА у пациентов, имеющих инвалидность и без нее, не выявлено ($p=0,14$). В связи с тем что среди инвалидов 69 (55,6%) пациентов не работали, изучение абсентеизма, презентеизма и ОСП в зависимости от группы инвалидности не выполнялось.

На следующем этапе нашей работы производился сравнительный анализ двух групп больных — работающих и неработающих. Различия в клинических характеристиках и показателях КЖ этих групп представлены в табл. 1. Больные, имеющие работу, были моложе, имели меньшую длительность и активность АС и как следствие меньшую функциональную недостаточность и лучшее КЖ. Интересно, что у работающих больных реже отмечались боли в позвоночнике, поражение периферических и тазобедренных суставов, а также наличие увеита.

При анализе данных опросника WPAI у 133 работающих пациентов медиана абсентеизма составила 0 [0; 85]%. У 67 (50,4%) больных абсентеизм был равен нулю, т. е. около половины пациентов присутствовали на рабочем месте в течение всего анализируемого периода времени. В то же время 31 (23,3%) пациент отсутствовал на работе всю исследуемую неделю (абсентеизм 100%). Среднее значение презентеизма в группе фактически работавших в течение исследуемого периода составило $40,3 \pm 24,4\%$ рабочего времени, что по абсолютной величине соответствует в среднем $26,6 \pm 18,5$ ч в неделю на одного больного. ОСП у 133 больных, работавших по найму, составило $59,1 \pm 32,9\%$. ОСП — интегральная величина, учитывающая как абсентеизм, так и презентеизм. Презентеизм входит в расчет ОСП с учетом реально отработанного времени, что позволяет вычислять ОСП и для больных, вообще не выходящих на работу в исследуемый период. ПА, определявшаяся у всех больных, включенных в исследование, была снижена на $49,8 \pm 26,6\%$.

Составляющие WPAI не зависели от пола, возраста пациентов, возраста начала заболевания, факта наличия

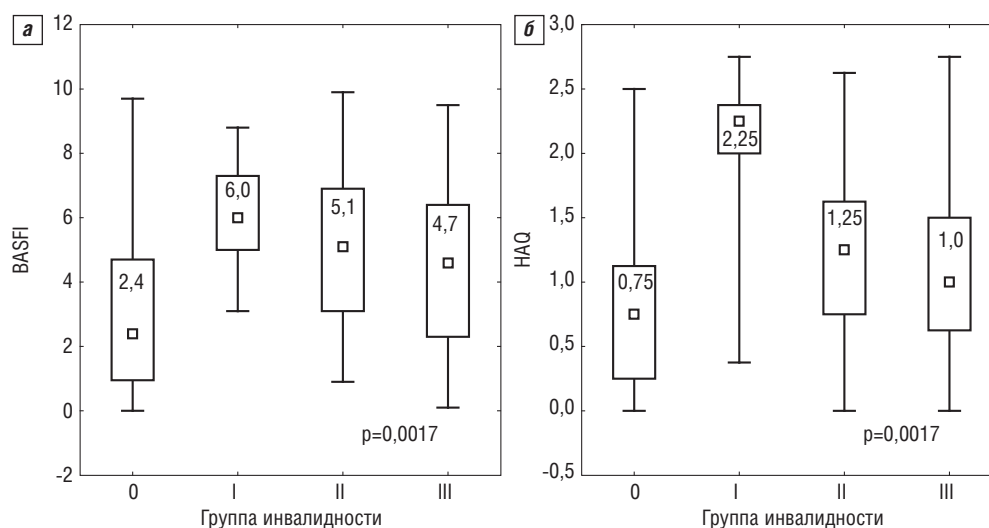


Рис. 1. Значения индексов BASFI (а) и HAQ (б) в зависимости от группы инвалидности

Таблица 1 Характеристики групп больных АС в зависимости от трудовой занятости

Показатели	Неработающие (n=87)	Работающие (n=133)	p*
Пол (мужчины/женщины), n	61/26	101/32	0,5
Возраст, годы, M±δ	35,9±9,9	34,7±9,3	0,4
Возраст начала АС, годы, M±δ	29,6±10,7	30,2±9,0	0,9
Длительность АС, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	84 [5; 396]	66 [5; 396]	0,04
BASDAI, M±δ	5,4±1,9	4,2±2,0	0,00001
ASDAS (СРБ), M±δ	3,8±1,3	3,0±1,3	0,0001
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	24 [2; 65]	17 [2; 64]	0,0009
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	45 [0,3; 218]	27 [0,2; 210]	0,02
Глобальная оценка самочувствия пациентом, M±δ	5,6±2,1	4,4±2,3	0,00008
BASFI, M±δ	5,2±2,5	3,4±2,4	0,000001
HAQ, M±δ	1,3±0,7	0,8±0,5	0,000002
Боль, M±δ, мм	51±21	40±21	0,0005
EQ-5D, M±δ	0,41±0,3	0,5±0,3	0,0008
Боль в позвоночнике, M±δ	4,7±2,2	3,5±2,4	0,0002
Увеит, n (%)	30 (34,5)	22 (17)	0,002**
Коксит, n (%)	48 (55)	71 (53)	0,78**
Периферический артрит, n (%)	63 (72)	73 (55)	0,009**

Примечание. *p – значимость различий между всеми больными, включенными в исследование (U-тест Манна-Уитни);

** – χ^2 .

терапии (НПВП, базисные противовоспалительные препараты, пероральный прием глюкокортикоидов). И лишь прием генно-инженерных биологических препаратов был связан, хотя и слабо, с презентеизмом и снижением ПА ($R=0,2$; $p<0,05$).

Связь значений индекса WPAI с клиническими показателями, КЖ и ФН определялась с использованием коэффициента корреляции Спирмена (табл. 2). В целом при более высокой тяжести АС обнаружен достоверно более низкий трудовой потенциал больных.

Активность АС коррелировала со всеми показателями WPAI. Увеличение степени активности заболевания приводило к ухудшению трудоспособности больных. Медианы значений показателей WPAI увеличивались более чем на 20–30% при переходе от низкой сте-

пени активности АС к высокой. Однако различия в значениях абсентеизма у больных при разной степени активности АС не достигали статистической достоверности (рис. 2, 3).

Интересно, что максимальная корреляция ($R>0,5$) трех составляющих WPAI, исключая абсентеизм, отмечена с интенсивностью боли по ВАШ. Вообще абсентеизм из всех показателей WPAI оказался наименее взаимосвязан с клинической характеристикой больных АС, в том числе и с выраженностью ФН. При этом связь индекса BASFI с ОСП оказалась умеренной ($R=0,30$), с презентеизмом и снижением ПА – высокой ($R=0,56$; $R=0,71$), связь HAQ с презентеизмом и ОСП была умеренной ($R=0,44$; $R=0,31$), а со снижением ПА – весьма высокой ($R=0,60$).

Таблица 2 Связь показателей WPAI с клинической характеристикой больных, ФН и показателями КЖ (коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимыми являются значения $R>0,20$)

Показатели	Абсентеизм	Презентеизм	ОСП	Снижение ПА
Возраст	-0,07	0,03	-0,04	0,04
Возраст начала АС	-0,01	0,02	0,01	-0,07
Длительность АС	-0,20	0,02	-0,12	0,19
BASDAI	0,21	0,70	0,37	0,73
ASDAS (СРБ)	0,12	0,53	0,29	0,58
Боль	0,12	0,56	0,51	0,71
Боль в тазобедренных суставах	0,02	0,26	0,13	0,31
Боль в позвоночнике	0,02	0,61	0,20	0,59
BASFI	0,14	0,56	0,30	0,71
HAQ	0,19	0,44	0,31	0,60
EQ-5D	-0,12	-0,55	-0,30	-0,66
Периферический артрит	0,05	0,10	0,13	0,18
Увеит	-0,14	-0,06	-0,15	0,22
Коксит	0,03	0,11	0,07	0,16

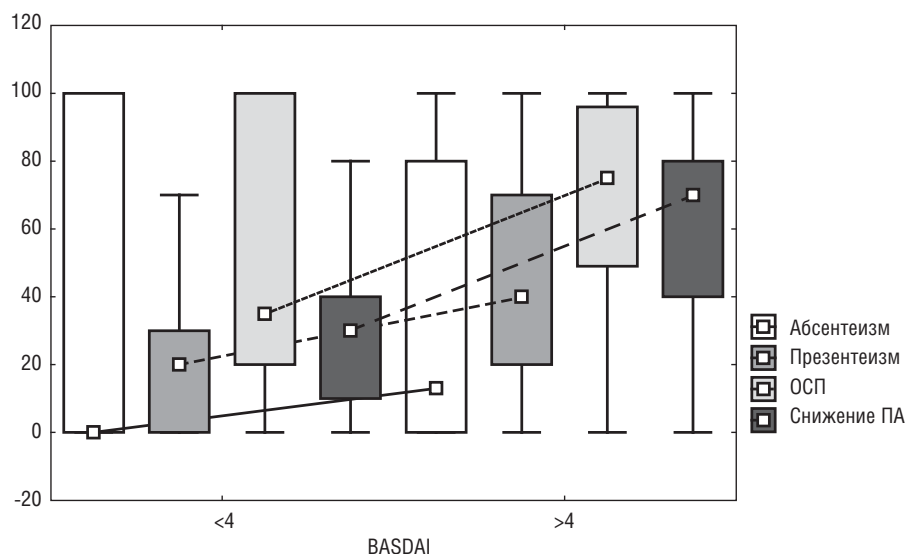


Рис. 2. Взаимосвязь показателей WPAI с активностью АС по BASDAI. Абсентеизм – $p=0,1851$; презентеизм – $p=0,00001$; ОСП – $p=0,0019$; снижение ПА – $p=0,00001$

Связь EQ-5D (индекс КЖ) с презентеизмом и ограничением ПА была высокой ($R=0,55$; $R=0,66$ соответственно); взаимосвязи с абсентеизмом не выявлено.

Взаимосвязи показателей WPAI с поражением периферических суставов, наличием увеита, а также с сопутствующими заболеваниями, требующими приема лекарственных препаратов, обнаружено не было. Однако отмечались слабая связь поражения тазобедренных суставов с презентеизмом и снижением ПА ($R=0,26$; $R=0,31$) и высокая связь этих показателей с болью в позвоночнике ($R=0,61$; $R=0,59$).

Какой-либо взаимосвязи презентеизма с длительностью АС не обнаружено. Однако отмечалась обратная корреляция продолжительности АС с абсентеизмом ($R=-0,20$; $p<0,05$), с увеличением длительности АС абсентеизм уменьшался, т. е. пациенты реже отсутствовали на работе. Медиана абсентеизма у больных с длительностью АС <5 лет ($n=75$) оказалась равной 20 [0; 100] %, у боль-

ных с продолжительностью АС ≥ 5 лет ($n=58$) – 0 [0; 14] %. Попытка объяснить парадоксальную взаимосвязь абсентеизма с длительностью АС более тяжелым течением заболевания у недавно болеющих пациентов не удалась: значения BASDAI у пациентов с длительностью АС <5 лет были ниже чем у длительно болеющих ($3,9\pm 1,9$ и $4,5\pm 2,2$ соответственно; $p<0,05$). Индекс BASFI у болеющих <5 лет составил в среднем $3,0\pm 2,2$, у пациентов с давностью АС >5 лет – $3,9\pm 2,5$, а количество трудоспособных больных – 41 и 22% соответственно.

Поиск предикторов факта сохранения у больного оплачиваемой работы осуществлялся с применением множественного лог-регрессионного анализа. Оказалось, что основными предикторами отсутствия у пациента оплачиваемой работы были ФН (BASFI) и активность заболевания (BASDAI). Отношение шансов (ОШ) равнялось 0,76 [0,67; 0,85] и 0,74 [0,64; 0,85] соответственно.

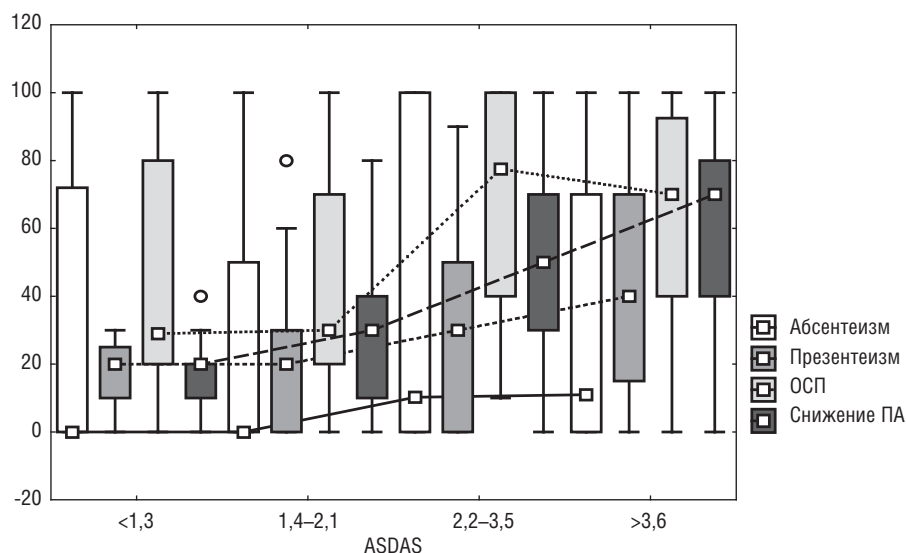


Рис. 3. Взаимосвязь показателей WPAI с активностью АС по ASDAS. Абсентеизм – $p=0,3814$; презентеизм – $p=0,022$; ОСП – $p=0,0015$; снижение ПА – $p=0,00001$

Обсуждение

АС относится к числу тяжелых инвалидирующих заболеваний, а потеря трудоспособности является одним из важнейших социальных последствий АС и, по данным разных авторов, сопоставима с таковой при ревматоидном артрите [2].

В нашем исследовании 1/3 (32%) больных вынуждены были оставить работу, причем достаточно рано: средний возраст увольнения из-за АС составил 36 лет. Эти данные соответствуют результатам исследования Е.В. Волнухина и соавт. [3] и ряда других авторов [13], хотя в литературе разброс данных по нетрудоспособности весьма велик. Так, S.M. Verstappen и соавт. [14], используя клинические и демографические данные BSRBR (Биологический регистр Британского ревматологического общества), изучали 3-летнюю динамику трудоспособности пациентов с АС (n=229), находящихся на терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α . Полностью нетрудоспособными на момент начала исследования были 41% пациентов. В исследовании E.L. Healey и соавт. [5] при средней продолжительности АС 17,3 года трудоустроенными остались лишь 60% больных.

Нетрудоспособность как социальный статус определяется медико-социальными и страховыми учреждениями в рамках законодательства конкретного государства. Высокая степень различия между национальными системами социальной защиты делает почти невозможным сравнение данных из разных стран. Сопоставление наших результатов по инвалидности было проведено с российским многоцентровым одномоментным исследованием Е.В. Волнухина и соавт. [3]. Среди 330 пациентов из 24 городов России со средней длительностью АС 15 лет 51,5% больных официально были признаны инвалидами. При этом у 90 (27%) из них была установлена III группа инвалидности, у 76 (23%) – II, у 4 (1,2%) – I. В нашем исследовании инвалидность имели 56,4% больных, I, II и III группы – 2,3; 24 и 30% соответственно.

Больные, имеющие работу, были моложе, имели меньшую длительность и активность АС, у них реже отмечались боли в позвоночнике, поражение периферических и тазобедренных суставов, чем у безработных пациентов. Предикторами потери оплачиваемой работы были ФН и активность АС. Изучение данных по британским больным [15] спондилоартритами (СпА) установило полную потерю работоспособности у 18,5% из них и снижение на 8,3% производительности труда у продолжающих трудовую деятельность вне зависимости от длительности заболевания в обоих случаях. При этом снижение трудоспособности не ассоциировалось с демографическими показателями, но имело высокую степень корреляции с HAQ, BASFI и BASDAI ($r > 0,6$ во всех случаях), что соответствует результатам нашего исследования. В исследовании S.M. Verstappen и соавт. [14] пациенты также имели более высокие уровни активности и ФН.

В настоящее время существует более полутора десятков инструментов для изучения снижения производительности труда вследствие болезни [16]. В нашей работе мы не оценивали динамику этого показателя на фоне различных схем терапии. Несмотря на то что среди исследователей имеется большой интерес к данной проблеме, при АС было выполнено не так много исследований с применением WPAI, ведь валидация этого опрос-

ника была проведена лишь в 2010 г. [12]. Среди работ, проводившихся в Российской Федерации, мы не смогли найти ни одной, посвященной анализу производительности труда при АС с применением WPAI. Таким образом, мы рассматриваем настоящее исследование как пилотное для нашей страны, за которым должны последовать проспективные исследования с включением существенно большего количества больных. Конечной целью этих работ должно стать определение экономического ущерба от снижения производительности труда, обусловленного АС.

Из 133 работающих пациентов в нашем исследовании 31 (23,3%) пропускал работу в связи с АС. В работе M.C. Reilly и соавт. [12] количество больных, сообщивших о случаях отсутствия на рабочем месте, было сопоставимо с нашим исследованием: соответственно 26,3 и 23,3% (в сравниваемых группах активность АС была высокой). Презентеизм, ОСП и снижение ПА в нашей группе были сопоставимы с группой W.P. Maksymowych и соавт. [7], несколько меньше, чем в группе M.C. Reilly и соавт. [12], и больше чем в исследовании K. Gooch и соавт. [17].

Во всех доступных нам работах с применением WPAI, как и у наших пациентов, была выявлена связь между активностью АС и производительностью труда. Все параметры WPAI коррелировали с активностью, выраженной ФН, показателями. При этом абсентеизм был наименее взаимосвязан с клиническими характеристиками АС. Исследователи сходятся во мнении, что если презентеизм, главным образом, зависит от активности и тяжести АС, то на абсентеизм в не меньшей степени влияют и немедицинские (социально-экономические) факторы.

Гипотеза о более тяжелом течении АС у длительно болеющих не подтвердилась для нашей выборки больных, а наблюдавшееся нами уменьшение абсентеизма с увеличением продолжительности АС, наиболее вероятно, связано с приспособлением пациентов к болезни.

Хронический воспалительный процесс при АС приводит к необратимым анатомическим и функциональным нарушениям, обуславливающим раннюю потерю трудоспособности. Сохраняющаяся активность заболевания, ФН, снижение КЖ имеют прямую связь со снижением производительности труда. Вероятно, опросник WPAI в сочетании с другими инструментами может быть использован для оценки эффективности проводимой терапии у больных АС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Оно проводилось в рамках научной темы кандидатской диссертации «Трудоспособность больных анкилозирующим спондилитом», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 22 января 2013 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. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(4):4–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>.
2. Chorus AM, Miedema HS, Boonen A, van der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1178–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2002.004861>.
3. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть I). Научно-практическая ревматология. 2012;50(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 I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1272>.
4. Boonen A, Chorus A, Miedema H, et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1033–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.11.1033>.
5. Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, et al. Impact of ankylosing spondylitis on work in patients across the UK. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(1):34–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2010.487838>.
6. Кричевская ОА, Вакуленко ОЮ, Горячев ДВ, Эрдес ШФ. О некоторых подходах к количественной оценке снижения производительности труда при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):90–8. [Krichevskaya OA, Vakulenko OYu, Goryachev DV, Erdes ShF. Some approaches to quantitative evaluation of reduced productivity in subjects with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):90–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1188>.
7. Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, et al. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010 Feb;37(2):385–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090242>.
8. Goetzel RZ, Long SR, Ozminkowski RJ, et al. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers. *J Occup Environ Med*. 2004 Apr;46(4):398–412. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.jom.0000121151.40413.bd>.
9. Boonen A, Brinkhuizen T, Landewe R, et al. Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1123–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.116764>.
10. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):429–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.5.429>.
11. Hernandez-Rios G, Duran-Barragan S, Aceves-Avila F, et al. Ten-year trend of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:508.
12. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoconomics*. 1993 Nov;4(5):353–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-199304050-00006>.
13. Gran J, Skomsvoll J. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Brit J Rheumatol*. 1997 Jul;36(7):766–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/36.7.766>.
14. Verstappen SM, Watson KD, Lunt M, et al. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1570–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq131>.
15. Rohekar S, Pope J. Assessment of work disability in seronegative spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan–Feb;28(1):35–40.
16. Mattke S, Balakrishnan A, Bergamo G, Newberry SJ. A review of methods to measure health-related productivity loss. *Am J Manag Care*. 2007 Apr;13(4):211–7.
17. Gooch K, Dougados M, van der Heijde D. Relationship between spondyloarthropathies and impaired work productivity. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):356.

Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом

Годзенко А.А.¹, Бочкова А.Г.², Румянцева О.А.², Разумова И.Ю.³, Бадюкин В.В.¹, Эрдес Ш.Ф.²

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия; ¹125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³119021, Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Research Institute of Ocular diseases, Moscow, Russia; ¹2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021

Контакты: Алла Александровна Годзенко; alla1106@mail.ru

Contact: Alla Godzenko; alla1106@mail.ru

Поступила 08.04.14

Увеит — частое внескелетное проявление анкилозирующего спондилита (АС), развивающееся у 20–40% больных. Большинство авторов подчеркивается благоприятный прогноз увеита при АС.

Цель — изучить особенности клинической картины и течения увеита при АС и выявить частоту осложнений, влияющих на зрение.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование 140 пациентов (98 мужчин и 42 женщин) с достоверным диагнозом АС, имевших хотя бы одну атаку увеита за период болезни, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой с 2008 по 2012 г. Помимо стандартного ревматологического обследования, все пациенты были осмотрены офтальмологом с применением биомикроскопии, офтальмоскопии, тонометрии, компьютерной периметрии, ультразвукового исследования (В-сканирование) глаз, при необходимости флюоресцентной ангиографии и электрофизиологических исследований сетчатки. Оценивались локализация увеита, наличие осложнений, влияющих на зрение, общее количество атак увеита к моменту наблюдения, среднее число атак увеита в год, взаимосвязь между частотой обострений и осложнениями увеита, наличие у больных с увеитом других внескелетных проявлений и периферического артрита. Общее число атак увеита определялось на основании изучения медицинской документации и расспроса больных. Среднее число атак увеита в год рассчитывалось как отношение общего количества эпизодов увеита к длительности болезни для каждого пациента. В случае более двух атак в год течение увеита рассценивалось как часто рецидивирующее.

Результаты. Средняя продолжительность болезни составила $17,7 \pm 11,03$ года. Дебют АС до 16 лет отмечен у 19 (14%), после 16 — у 121 (86%) больного. HLA-B27 выявлен у 135 (96%) пациентов, периферический артрит — у 43 (30%), другие внескелетные проявления — у 46 (32%). Начало увеита в первые 10 лет с момента развития АС отмечалось у 81 (58%) больного, после 10 лет — у 21 (15%), у 37 (26,4%) увеит был первым клиническим проявлением АС. У 33 (24%) пациентов было более 10 эпизодов увеита на протяжении болезни, у 17 (12%) — более двух атак в год, у 18 (13%) — хроническое течение увеита. У 118 (84%) был изолированный иридоциклит, у 12 (8%) — панувеит, у 2 (1,5%) — изолированный задний увеит. У 122 (87%) больных был односторонний увеит, у 18 (13%) — двусторонний, у 45 (36%) — поочередное поражение глаз (OD—OS). Осложнения увеита с нарушением зрения отмечены у 41 (29%) пациента: синехии — у 26 (18%), деструкция стекловидного тела — у 20 (14%), катаракта — у 32 (23%), глаукома — у 13 (9%) макулопатия — у 6 (4%), лентовидная дегенерация роговицы — у 6 (4%), частичная атрофия зрительного нерва — у 3 (2%). Выявлена прямая корреляция между частотой обострений увеита и образованием синехий, катарактой, глаукомой, деструкцией стекловидного тела.

Заключение. Увеит при АС характеризуется в большинстве случаев односторонним иридоциклитом (84%), началом преимущественно в первые 10 лет болезни (84,4%), в 25% случаев протекает с частыми рецидивами: более двух обострений в год и более 10 на протяжении болезни. У 1/3 больных выявлены осложнения со снижением зрения, развитие которых коррелировало с частотой обострений увеита.

Ключевые слова: увеит; анкилозирующий спондилит.

Для ссылки: Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520–525.

PROGRESSION AND OUTCOMES OF UVEITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Godzenko A.A.¹, Bochkova A.G.², Rumyantseva O.A.², Razumova I.Yu.³, Badokin V.V.¹, Erdes Sh.F.²

Uveitis is a common extraskeletal manifestation of ankylosing spondylitis (AS) occurring in 20–40% of patients. Most authors underline a favorable prognosis for AS-associated uveitis.

Objective: to study features of clinical picture and progression of AS-associated uveitis and to estimate the occurrence of its complications.

Subjects and methods. Across-sectional study of 140 patients (98 males and 42 females) with AS, who had at least one uveitis attack over the period of disease and was followed up at V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology during 2008–2012. In addition to standard rheumatologic examination all patients were examined by ophthalmologist. Biomicroscopy, ophthalmoscopy, tonometry, computer-assisted perimetry, ultrasonography (B-scanning) of eyes and, if needed, fluorescein angiography and electrophysiological examination of retina were performed. Localization of uveitis, presence of complications affecting vision, total number of uveitis attacks by the moment of examination, mean number of uveitis attacks per year, correlation between the frequency of attacks and complications, presence of other extraskeletal manifestations and peripheral arthritis were assessed. The total number of uveitis attacks was defined from patients' interviews and respective medical documentation. Mean number of uveitis attacks was calculated as ratio of total number of uveitis attacks to the duration of disease for each patient. In the case of more than two attacks per year uveitis progression was considered refractory.

Results. Mean duration of the disease was 17.7 ± 11.03 years. In 19 patients (14%) AS manifested before and in 121 (86%) — after the age of 16 years. HLA-B27 was revealed in 135 (96%) patients, peripheral arthritis — in 43 (30%), whereas other extraskeletal manifestations — in 46 (32%). Early onset of uveitis in first 10 years of the disease was recorded in 81 (58%) patients, after 10 years — in 21 (15%). Uveitis was the first clinical symptom of AS in 37 (26.4%) patients. 33 (24%) patients had more than 10 uveitis attacks during the disease, 17 (12%) — more than two attacks per year, whereas 18 (13%) had chronic uveitis. 118 (84%) had localized iridocyclitis, 12 (8%) — panuveitis,

2 (1%) — localized posterior uveitis. 122 (87%) patients had unilateral uveitis, 18 (13%) — bilateral, whereas 45 (36%) — alternating eye lesions (OD-OS). Uveitis complicated with vision impairment was observed in 41 (29%) patients: synechia in 26 (18%), vitreous degeneration — in 20 (14%), cataract — in 32 (23%), glaucoma — in 13 (9%), maculopathy — in 6 (4%), ribbon-like retinal degeneration — in 6 (4%), partial optic nerve atrophy — in 3 (2%). Authors revealed direct correlation between frequency of uveitis attacks and occurrence of synechia, cataract, glaucoma, vitreous degeneration.

Conclusion. AS-associated uveitis is predominantly characterized by unilateral iridocyclitis (84%) and the onset in the first 10 years of disease (84.4%); 25% of cases were remarkable for frequent relapses: more than two attacks per year and more than 10 during the period of disease. One third of patients demonstrated vision impairments, and its progression correlated with the frequency of uveitis attacks.

Key words: uveitis; ankylosing spondylitis.

Reference: Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):520–525.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-520-525>

Воспаление увеального тракта глаза — увеит — является самым частым внескелетным проявлением анкилозирующего спондилита (АС). Он развивается примерно у 20–40% больных АС [1–3]. Взаимоотношения между АС и увеитом вызвали интерес многих исследователей с тех пор, как V. Wright [4] и J. Moll была сформулирована концепция спондилоартритов (СПА). Как известно, АС — одно из многих заболеваний, характеризующихся сочетанием увеита и артрита, и природа такого сочетания остается не вполне понятной. По мнению T. Feltkamp и соавт. [2], в основе развития увеита и артрита при АС и других СПА лежат некоторые общие морфологические признаки передней камеры глаза и сустава. Эмбриологически и передняя камера глаза, и сустав развиваются как полые образования из мезенхимальной ткани, выстланные фибробластами и дендритными макрофагами. И сустав, и глаз характеризуются наличием неваккуляризованных тканей (хрусталик, роговица, хрящ), депонирующих антигены, которые располагаются рядом с густо васкуляризованными тканями (увеальный тракт, синовия), легко подвергающимися воспалению. Структуры глаза и сустава имеют в своем составе коллаген 2-го типа, агрекан, гиалуроновую кислоту. Сосуды увеального тракта образуют густую сеть с медленным кровотоком, что создает условия для развития воспалительных процессов разного происхождения.

Тесная ассоциация АС, острого переднего увеита (ОПУ) и антигена гистосовместимости HLA-B27 была выявлена D. Brewerton и соавт. [5] в 1974 г. Сегодня известно достаточно много об HLA-B27, который рассматривается практически как необходимый компонент для развития этих заболеваний. Однако механизм, путем которого он реализует предрасположенность к увеиту и спондилиту, до настоящего времени не расшифрован и представляется преимущественно в виде гипотез [6, 7]. Одна из таких гипотез высказана J. Rosenbaum [7]: HLA-B27, имея в своей структуре последовательности аминокислот, идентичные некоторым грамотрицательным бактериям, в том числе клебсиеллам, способен влиять на микробиоценоз кишечника человека, что может изменять иммунный ответ организма.

Известно, что пациенты с АС, имевшие хотя бы одну атаку увеита в течение болезни, HLA-B27-позитивны и, возможно, гомозиготны по HLA-B27-антигену [8, 9]. При этом ассоциация ОПУ с АС более тесная, чем с HLA-B27: по данным S. van der Linden и соавт. [10], увеит чаще встречается у больных АС с клинически манифестным заболеванием, чем у B27-позитивных родственников с субклиническим сакроилитом или без него.

Несмотря на тесную взаимосвязь АС и увеита, периодически возникает вопрос о нозологической самостоя-

тельности этих заболеваний [2]. Хорошо известно, что воспаление глаз у пациентов с АС может протекать независимо от поражения скелета и не всегда коррелирует с тяжестью суставного процесса. Атака увеита может развиваться на фоне стабилизации суставного процесса или задолго до начала АС. Напротив, у пациентов с тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата нередко отмечается единственный эпизод увеита. Косвенным свидетельством в пользу нозологического различия этих заболеваний может служить также разное воздействие ингибиторов ФНО α на спондилит и увеит при АС: препараты, эффективно влияющие на артрит и спондилит, не всегда улучшают течение увеита, а в отдельных случаях даже вызывают обострение или развитие увеита *de novo* [11, 12].

Интересные данные, касающиеся взаимоотношения увеита и спондилоартрита (СПА), опубликованы J. Kezic и соавт. [13]. Исследование проведено на экспериментальной модели, полученной путем иммунизации мышей человеческим агреканом, G1-домен которого, как было установлено ранее, является аутоантигеном при АС [14]. У иммунизированных животных наряду с артритом и спондилитом развивался увеит. В этом же эксперименте было показано, что Th1-зависимый цитокин интерферон γ (ИФН γ) выполняет противоположную функцию по отношению к увеиту и артриту: отсутствие этого цитокина существенно ухудшало течение увеита, но при этом уменьшало выраженность артрита и спондилита. Это исследование подтверждает мнение о том, что, несмотря на сочетание увеита и СПА при АС, воспаление в этих структурах опосредуется разными медиаторами [7]. Поэтому вопрос, является ли увеит внескелетным проявлением АС или самостоятельным HLA-B27-ассоциированным заболеванием, которое может сочетаться с АС или другим заболеванием из круга СПА (как, впрочем, и представляли основоположники концепции СПА J. Moll и V. Wright [15]), по-видимому, следует считать открытым.

Классические представления об увеите при АС характеризуют его как острый односторонний процесс, затрагивающий преимущественно передние отделы глаза (иридоциклит). Одновременное поражение глаз бывает редко, а поочередное, напротив, характерно для АС [16, 17]. Изолированное поражение задних отделов глаза (сетчатка, хориоид) не свойственно АС, однако в отдельных случаях воспаление, дебютируя как иридоциклит, может охватывать задние отделы глаза, трансформируясь в панuveит [18, 19].

Клинически увеит при АС проявляется болью в глазу, фотофобией, слезотечением, затуманиванием зрения [1]. Частый симптом — инъекирование конъюнктивы, чаще перикорнеальное (застой в сосудах в области корнеосклерального соединения; рис. 1). При биомикроско-

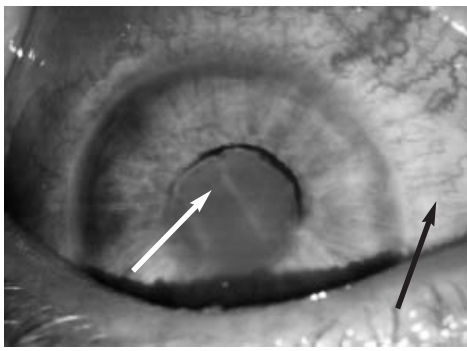


Рис. 1. Увеит при АС: инъекционное, выпот фибрина в области зрачка (фото И.Ю. Разумовой)

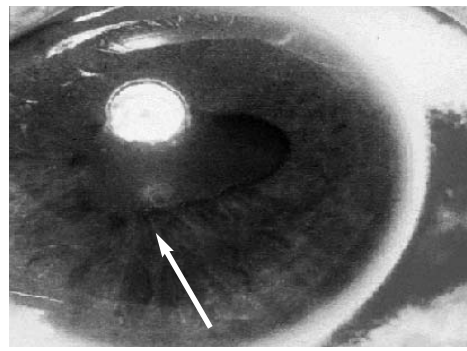


Рис. 2. Острый передний увеит: задние синехии (фото И.Ю. Разумовой)

пии выявляется также опалесценция влаги передней камеры глаза вследствие наличия в ней плавающих воспалительных клеток. Клеточные элементы, склеенные фибрином, могут оседать на задней поверхности роговицы, образуя преципитаты. Из-за наличия воспалительного экссудата в передней камере глаза возникают задние синехии (склеивание зрачкового края радужки с передней капсулой хрусталика; рис. 2) и передние синехии (сращения радужки и роговицы). Воспаление высокой интенсивности сопровождается помутнением влаги передней камеры за счет множества воспалительных клеток; возможно образование гипопиона (осадка на дне с горизонтальным уровнем).

Увеит при АС отличается склонностью к рецидивированию, причем обострения у некоторых пациентов могут возникать несколько раз в год. Однако большинством авторов подчеркивается благоприятный прогноз увеита при АС: атаки редко продолжают более 2–3 нед, успешно контролируются местным применением противовоспалительных капель и инъекций и редко приводят к потере зрения [20, 21].

Вместе с тем в клинической практике нам неоднократно встречались случаи тяжелого, ухудшающего зрение поражения глаз у больных АС. Существует определенная часть пациентов, у которых увеит служит доминирующим клиническим проявлением, определяющим тяжесть состояния. Эти больные подвержены частым длительным атакам увеита с развитием осложнений и генерализацией глазного воспаления.

В связи с этим мы решили оценить различные аспекты увеита на собственной когорте пациентов с АС.

Цель — изучить особенности клинической картины и течения увеита при АС и выявить частоту осложнений, влияющих на зрение.

Материал и методы

Одномоментное исследование проведено среди пациентов с достоверным диагнозом АС, которые наблюдались в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой с 2008 по 2012 г. стационарно или амбулаторно. Включено 140 пациентов, имевших хотя бы одну атаку увеита за период болезни. Все пациенты соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям АС [22].

Помимо стандартного ревматологического обследования, все больные были осмотрены офтальмологом с применением биомикроскопии, офтальмоскопии, тонометрии. При необходимости пациенты консультировались

в ФГБУ НИИ глазных болезней, где им проводилось более детальное обследование: компьютерная периметрия с использованием аппарата Octopus 900 Interzeag AG, ультразвуковое исследование (В-сканирование) глаз сканером Voluson 730, флюоресцентная ангиография (Retinal camera Topcon TRC 50EX) и электрофизиологическое исследование сетчатки (Super neuro electro lazer and magnetic stimulator — Krutov Lametesk).

Оценивались следующие параметры: локализация увеита, наличие осложнений, влияющих на зрение, общее количество атак увеита к моменту наблюдения, среднее число атак увеита в год, взаимосвязь между частотой обострений и осложнениями увеита, наличие у больных с увеитом других внескелетных проявлений и периферического артрита.

Количество атак увеита к моменту наблюдения оценивалось на основании изучения медицинской документации и расспроса больных. Среднее число атак увеита в год рассчитывалось как отношение общего количества эпизодов увеита к длительности болезни для каждого пациента. В случае более двух атак в год течение увеита расценивалось как часто рецидивирующее. Статистический анализ данных (вычисление средних величин, коэффициента корреляции) производился при помощи компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0.

Результаты

В исследуемой группе больных было 98 (70%) мужчин и 42 (30%) женщины. Средняя продолжительность болезни на момент наблюдения составила $17,7 \pm 11,03$ года. Дебют АС в возрасте до 16 лет отмечен у 19 (14%) пациен-

Таблица 1 Характеристика больных АС с увеитом (n=140)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	98 (70)
Женщины, n (%)	42 (30)
Средняя продолжительность АС, годы, $M \pm \delta$	$17,7 \pm 11,03$
HLA-B27+, n (%)	136 (97)
Начало АС, n (%):	
до 16 лет	19 (14)
после 16 лет	121 (86)
Другие внескелетные проявления, n (%)	51 (36)
Периферический артрит, n (%)	73 (52)

тов, после 16 — у 121 (86%). HLA-B27 был у 135 (96%) пациентов. У 46 (32%) человек имелись другие внескелетные проявления (поражение сердца и аорты, нефрит, псориаз, энтеропатия), у 73 (52%) — периферический артрит (табл. 1).

У большинства больных в нашей группе — 81 (58%) — начало увеита отмечено в течение первых 10 лет АС. В поздние сроки болезни — после 10 лет — увеит дебютировал у 21 (15%) пациента. У 37 (26,4%) пациентов увеит развился до возникновения клинических проявлений спондилита.

У 35 (25%) человек отмечено не более двух эпизодов увеита к моменту наблюдения. Примерно такая же доля пациентов — 33 (24%) — имели более 10 атак увеита на протяжении болезни. При подсчете числа эпизодов увеита в год оказалось, что у 34 (24%) больных регистрировалось в среднем более двух эпизодов увеита в год. У 41 (29%) человека отмечены в среднем одна-две атаки увеита в год, у 65 (46%) — менее одной.

У 18 (13%) пациентов было хроническое течение увеита. Воспаление глаз у этих больных персистировало >3 мес, и в период клинической ремиссии при биомикроскопии выявлялись смешанное инъецирование глазного

Таблица 2 Характеристика увеита у больных АС

Показатель	Число больных, n (%)
Начало увеита:	
до развития АС	37 (26,4)
в первые 10 лет АС	81 (58)
после 10 лет АС	21 (15)
Число атак за время болезни:	
≤2	35 (25)
2–10	54 (38)
>10	33 (24)
Хроническое течение увеита	18 (13)
Среднее число атак увеита в год:	
>2	34 (24,3)
1–2	41 (29)
<1	65 (46)
Локализация воспаления:	
изолированный иридоциклит	118 (84)
изолированный задний увеит	2 (1,5)
панувеит	12 (8)
односторонний увеит	122 (87)
поочередное поражение глаз	45 (32)
двусторонний увеит	18 (13)

Таблица 3 Осложнения увеита у больных АС (n=140)

Осложнение	Число больных, n (%)
Синехии	26 (18)
Окклюзия зрачка	5 (3,5)
Постувеальная глаукома	13 (9)
Катаракта	32 (23)
Лентовидная кератопатия	6 (4)
Деструкция стекловидного тела	20 (14)
Макулопатия	6 (4)
Атрофия зрительного нерва	3 (2)
Слепота	7 (5)
Сочетание нескольких осложнений	22 (16)
Всего	41 (29)

яблока, преципитаты на эндотелии роговицы, помутнение влаги передней камеры и стекловидного тела.

При оценке локализации воспаления оказалось, что изолированный иридоциклит был у подавляющего большинства больных — 118 (84%), в то время как изолированное поражение задних отделов глаза отмечено только у двух человек, что составляет 1,5 %. Эти два пациента отличались не только нетипичным для АС поражением глаз, но и другими особенностями. У одного из них офтальмологом был диагностирован хронический хориоретинит. У этого пациента не было HLA-B27, однако двусторонний сакроилиит 4-й стадии, воспалительная боль в спине, ограничение подвижности позвоночника, коксит, артрит суставов передней грудной стенки позволили поставить диагноз АС. У второй пациентки были выявлены HLA-B27, двусторонний сакроилиит 2-й стадии, васкулит сетчатки. При этом отмечалось малосимптомное течение АС со слабо выраженным болевым синдромом, сохранной функцией позвоночника, отсутствием других клинических проявлений АС.

Еще у 12 (8%) пациентов наблюдалось сочетанное поражение передних и задних отделов глаза — панувеит. Наряду с иридоциклитом у троих из этих пациентов выявлен экссудативный хориоретинит, у пяти — кистозный макулярный отек, у одного — геморрагический хориоретинит, у трех — ретинальный васкулит, у двух — отек зрительного нерва (нейропатия).

Воспаление было односторонним у 122 (87%) больных, из них у 45 (32%) отмечалось поочередное поражение глаз (OD–OS). Двусторонний увеит (одновременное воспаление обоих глаз) отмечен у 18 (13%) человек (табл. 2).

Разнообразные осложнения увеита, сопровождающиеся нарушением зрительных функций, выявлены у 41 (29%) пациента: синехии — у 26 (18%), деструкция стекловидного тела — у 20 (14%), катаракта — у 32 (23%), постувеальная глаукома — у 13 (9%), макулопатия — у 6 (4%), лентовидная дегенерация роговицы — у 6 (4%), частичная атрофия зрительного нерва — у 3 (2%).

Полная слепота одного из глаз была у 7 пациентов. Причиной слепоты были: катаракта — у 5 человек, атрофия зрительного нерва — у 2. У 22 человек было сочетание нескольких осложнений (табл. 3).

При исследовании корреляционной связи между характером течения увеита и развитием осложнений была выявлена прямая корреляция между частотой обострений увеита и образованием синехий, катарактой, глаукомой, деструкцией стекловидного тела (табл. 4).

Обсуждение

Анализ нашей выборки позволил охарактеризовать течение и основные клинические проявления увеита у больных АС, которые в целом согласуются с известными представлениями о поражении глаз при этом заболевании [1–3]. Большая часть группы была представлена мужчинами, у которых АС начался после 16 лет. Частота HLA-B27 в нашей группе пациентов составила 97%, что превышает среднюю частоту выявления этого антигена в целом при АС (около 90%) и подтверждает тесную ассоциацию увеита при АС с HLA-B27. Увеит чаще дебютировал в первые 10 лет болезни и даже был первым симптомом АС у части больных, поэтому развитие увеита *de novo* у пациентов с большим стажем заболевания можно считать менее вероятным.

Таблица 4 Корреляция (r) между частотой обострений и осложнениями увеита

Показатель	Синехии	Катаракта	Глаукома	Деструкция стекловидного тела
Общее число атак увеита >10	r=0,310; p=0,000291	r=0,388; p=0,000003	r=0,372; p=0,000008	r=0,210; p=0,013
Среднее число атак увеита в год >2	r=0,398; p=0,000002	r=0,351; p=0,000094	r=0,415; p=0,000001	r=0,241; p=0,01

Около половины пациентов с увеитом имели артрит периферических суставов, что соответствует и другим данным [23]. Иные внескелетные проявления (поражение сердца и аорты, псориаз, воспаление кишечника, нефрит) выявлены примерно у 1/3 больных в нашей группе. Однако реальное число больных с сочетанием увеита и других системных проявлений могло быть больше, так как не все были детально обследованы с целью выявления патологии внутренних органов. В нашей предыдущей работе была продемонстрирована достоверная взаимосвязь между увеитом и поражением сердца и аорты при АС [24].

Преобладающим клиническим вариантом увеита у наших больных был типичный для АС иридоциклит, который наблюдался у 84% пациентов. Однако активный затяжной передний увеит может приводить к распространению воспалительной инфильтрации и вовлечению задних отделов глаза, что наблюдалось у 8% наших пациентов. Поражение задних сегментов глаза является прогностически более серьезным, чем передний увеит, поскольку затрагивает непосредственно сетчатку и зрительный нерв, повреждение которых может привести к необратимой потере зрения. Несмотря на то что в нашей группе, так же как и по данным других публикаций, задний увеит при АС отмечался у небольшого числа больных, эти пациенты заслуживают пристального внимания и требуют активного противовоспалительного лечения, в том числе с применением системных глюкокортикоидов, базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов.

Течение увеита при АС, по мнению большинства ревматологов и офтальмологов, благоприятно: он редко представляет серьезную угрозу зрению, не влияет на общий прогноз и тактику лечения АС. Вместе с тем рецидивирующее течение увеита, свойственное АС, можно расценивать какотягающий прогностический фактор. В нашей группе было около 1/4 больных с частыми рецидивами увеита, перенесших более 10 атак к моменту наблюдения и более двух атак в среднем в год. У части пациентов увеит приобрел хроническое течение, при котором на протяжении длительного времени персистировали признаки воспаления в структурах глаза. Частые рецидивы и хронизация воспаления способствовали развитию таких осложнений, как катаракта, глаукома, деструкция стекловидного тела, что подтверждено прямой корреляционной связью между рецидивирующим течением и осложнениями увеита.

У 26 больных (18%) атаки увеита привели к формированию стойких синехий — сращений, образовавшихся в результате склеивания зрачкового края радужной оболочки с хрусталиком или корня радужки с роговицей, что может привести к нарушению оттока внутриглазной жидкости и повышению внутриглазного давления. Если зрачковый край радужки срастается с передней поверхностью хрусталика по всей окружности (круговая синехия), то может возникнуть бомбаж радужки. Бомбаж радужной оболочки вследствие образования круговой синехии наблюдался у 5 больных.

Нарушение оттока внутриглазной жидкости вследствие ее гиперпродукции, синехий, отека цилиарного тела, неоваскуляризации радужной оболочки и других факторов, связанных с рецидивирующим воспалением, приводит к развитию постувеальной глаукомы [1, 25]. В нашей группе больных глаукома, потребовавшая постоянной медикаментозной терапии, выявлена у 13 (9%) больных.

Частым осложнением увеита является катаракта. Она развивается как ответная реакция на воспалительный процесс и как следствие глюкокортикоидной терапии. Осложненная катаракта наблюдалась у 32 (23%) наших пациентов, 12 из них были прооперированы.

Стекловидное тело при увеите часто является местом скопления воспалительных клеток и фибрина, которые проникают в него из сосудистой оболочки. Это приводит к помутнению и деструкции стекловидного тела. Деструкция стекловидного тела отмечена у 20 (14%) наших пациентов.

У 6 (4%) больных наблюдалась лентовидная дегенерация роговицы («полосчатая кератопатия»). Известно, что это осложнение свойственно ювенильному артриту, который развивается преимущественно у девочек и характеризуется полиартритом, ранним началом, наличием антинуклеарного фактора. Среди наших 6 пациентов с лентовидной кератопатией (1 женщина и 5 мужчин) 5 заболели в возрасте до 16 лет. На момент наблюдения у всех был достоверный АС.

Воспаление заднего сегмента глаза (хориоретинит) является причиной патологии как периферической, так и центральной (макулярной) области сетчатки, приводящей впоследствии к снижению, а в тяжелых случаях и к потере периферического или центрального зрения вследствие развития дистрофических изменений. Теряется способность к чтению, нарушается цветовосприятие, резко снижается зрение вдаль, сужается поле зрения. Макулопатия (воспалительные изменения в макулярной области) отмечена у 6 пациентов в нашей группе. У всех имелось воспаление заднего отдела глаза, у 1 — изолированное, у 5 — в сочетании с передним увеитом.

В патологический процесс при увеите может вовлекаться зрительный нерв как вследствие непосредственно воспаления с развитием отека диска зрительного нерва, так и в результате глаукоматозного повреждения. При этом возможна частичная или полная атрофия зрительного нерва, приводящая к слепоте. Атрофия зрительного нерва была выявлена у 3 (2%) наших пациентов, у 2 она стала причиной слепоты.

В целом осложнения увеита с повреждением различных структур глаза и снижением зрительных функций были выявлены почти у 1/3 наших пациентов, а у 7 больных рецидивирующий увеит стал причиной слепоты одного из глаз.

Таким образом, воспаление глаз — это серьезное клиническое проявление АС, существенно утяжеляющее прогноз.

Заключение

Увеит при АС характеризуется в большинстве случаев односторонним иридоциклитом (84%), началом преимущественно в первые 10 лет болезни (84,4%). В 25% случаев увеит протекает с частыми рецидивами: более двух обострений в год и более 10 на протяжении болезни. У 1/3 больных выявлены осложнения со снижением зрения, развитие которых коррелировало с частотой обострений увеита. Рецидивирующий увеит существенно ухудшает прогноз у больных АС и требует своевременной активной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кацнельсон ЛА, Танковский ВЭ. Увеиты (клиника, лечение). Москва: 4-й филиал Воениздата; 2003. 286 с. [Katsnel'son LA, Tankovskii VE. *Uveity (klinika, lechenie)* [Uveita (clinic, treatment)]. Moscow: 4-i filial Voenizdata; 2003. 286 p.]
2. Feltkamp TEW, Ringrose J. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10(4):314–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-199807000-00006>.
3. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):337–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200207000-00001>.
4. Wright V. A unifying concept of the seronegative polyarthritis. *Clin Orthop*. 1979;143:8–14.
5. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. Letter: Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet*. 1974;161(7855):464. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)92431-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(74)92431-3).
6. Taurog JD. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(12):2606–16. DOI: 10.3899/jrheum.100889.
7. Rosenbaum J. Why HLA-B27? My Thirty-Year Quest. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7712–5. DOI: 10.1167/iovs.11-8247.
8. Spencer D, Hick H, Dick W. Ankylosing spondylitis – the role of HLA-B27 homozygosity. *Tissue Antigens*. 1979 Nov;14(5):379–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.1979.tb00866.x>.
9. Moller P, Vinje O, Berg K. HLA antigens, psoriasis and acute anterior uveitis in Bechterew's syndrome (ankylosing spondylitis). *Clin Genet*. 1982;21(3):215–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.1982.tb00966.x>.
10. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Is uveitis associated with ankylosing spondylitis or with HLA-B27? *Br J Rheumatol*. 1983 Nov;22(4 Suppl 2):146–7.
11. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct;56(10):3248–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22918>.
12. Kakkassery V, Mergler S, Pleyer U. Anti-TNF-alpha treatment: a possible promoter in endogenous uveitis? Observational report on six patients: occurrence of uveitis following etanercept treatment. *Curr Eye Res*. 2010 Aug;35(8):751–6. DOI: 10.3109/02713683.2010.486520.
13. Kezic JM, Davey MP, Glant TT, Rosenbaum J. IFN-gamma regulates discordant mechanisms of uveitis versus joint and axial disease in a murine model resembling spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):762–71. DOI: 10.1002/art.33404.
14. Zou J, Appel H, Rudwaleit M, et al. Analysis of the CD8+ T cell response to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):722–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.024455>.
15. Moll J. Spondarthritis. In: *Rheumatology in clinical practice*. Oxford; 1987.
16. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 1989;16(6):792–6.
17. 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>.
18. Dodds EM, Lowder CY, Meister DM. Posterior segment inflammation in HLA-B27+ acute anterior uveitis: clinical characteristics. *Ocul Immunol Inflamm*. 1999;7(2):85–92.
19. Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, Foster C. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis. *Ophthalmology*. 1994;101(7):1267–74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(94\)31179-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(94)31179-1).
20. Yang PZ, Wang H, Zhang Z, et al. Clinical diagnosis and treatment of uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2005 Jun;41(6):515–8.
21. Gouveia E, Elmann D, Morales M. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Oct;52(5):742–56.
22. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
23. Gehlen M, Regis K, Skare T. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of spondyloarthritis patients with and without acute anterior uveitis. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(3):141–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802012000300002>.
24. 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>.
25. Катаргина ЛА. Постувеальная глаукома у детей и подростков. Глаукома. 2003;(4):23–5. [Katargina LA. Postuvealny glaucoma at children and teenagers. *Glaukoma*. 2003;(4):23–5. (In Russ.)]

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.

Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава

Туровская Е.Ф.^{1,2}, Алексеева Л.И.¹, Филатова Е.Г.²

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

²ГБОУ ВПО «Первый государственный медицинский университет им И.М. Сеченова», Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Контакты: Екатерина Федоровна Туровская;
katetur@yandex.ru

Contact: Ekaterina Turovskaya;
katetur@yandex.ru

Поступила 14.02.14

Основным симптомом остеоартроза (ОА) является боль. Механизмы хронической боли при ОА до конца не изучены.

Цель работы — изучить ключевые механизмы хронической боли у пациентов с ОА коленных суставов.

Материал и методы. Обследовано 80 женщин в возрасте 45–65 лет с хронической болью при ОА коленного сустава. Проводились клинические ревматологическое и неврологическое исследования, скрининг нейропатической боли (опросники PainDETECT и DN4), учитывались продолжительность и интенсивность боли, выполнялся тест WOMAC и производилась оценка аффективных нарушений (анкета HADS). Определялась степень деструктивных изменений коленных суставов по данным рентгенографии и ультразвукового исследования.

Результаты. По опроснику DN4 25 (30%) больных набрали 4 балла и более, т. е. имели признаки нейропатической боли, и 55 (70%) не имели нейропатического компонента боли (<4 баллов). При неврологическом обследовании поражения соматосенсорной системы в обеих группах выявлено не было. Однако при исследовании болевой чувствительности в 60% случаев отмечалась гипералгезия. Для пациентов, имеющих признаки нейропатической боли, более характерно наличие вторичной гипералгезии, распространяющейся далеко от области пораженного сустава.

Заключение. 30% больных ОА испытывали боль разного уровня, в основе которой лежат два механизма: ноцицептивный и нейропатический. В то же время отсутствие поражения соматосенсорной системы не позволяет расценить имеющуюся у этих пациентов боль как нейропатическую и указывает на ее дисфункциональный характер. Наличие признаков нейропатической боли и гипералгезии вторичного характера может быть клиническим признаком центральной сенситизации. В связи с этим рациональная терапия хронической боли при ОА помимо НПВП должна также включать препараты центрального действия, используемые для лечения нейропатической боли.

Ключевые слова: остеоартроз; хроническая боль; нейропатическая боль; центральная сенситизация.

Для ссылки: Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ. Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):526–529.

MECHANISMS OF CHRONIC PAIN AT OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Turovskaya E.F.^{1,2}, Alekseeva L.I.¹, Filatova E.G.²

The main symptom of osteoarthritis (OA) is pain. Mechanisms of chronic pain in OA have not been fully investigated yet.

Objective: to study key mechanisms of chronic pain in patients with knee OA.

Subjects and methods. Authors examined 80 women aged 45–65 years, with chronic pain due to OA of the knee. Clinical rheumatologic and neurologic examinations, screening for neuropathic pain (PainDETECT and DN4 questionnaires), estimation of duration and intensity of pain, WOMAC assessment and evaluation of affective disorders (HADS questionnaire) were performed. X-ray and ultrasonography were used to assess destructive changes of the knee.

Results. According to DN4 questionnaire, 25 (30%) patients scored 4 and more, i. e. had signs of neuropathic pain, whereas 55 (70%) did not (scored less than 4). Although neurologic examination did not reveal lesions of somatosensory system in neither of groups, assessment of the pain sensitivity showed hyperalgesia in 60% of cases. Patients with signs of neuropathic pain typically have secondary hyperalgesia propagating far from the damaged joint.

Conclusion. 30% of patients with osteoarthritis have pain of different intensity determined by nociceptive and neuropathic mechanisms. At the same time the absence of lesions of somatosensory system does not let us to consider the pain neuropathic and indicates that it has dysfunctional nature. Signs of neuropathic pain associated with secondary hyperalgesia may be a clinical symptom of central sensitization. Due to this fact, reasonable therapy of osteoarthritis-associated chronic pain should include, besides NSAIDs, central acting drugs for neuropathic pain treatment.

Key words: osteoarthritis; chronic pain; neuropathic pain; central sensitization.

Reference: Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Mechanisms of chronic pain at osteoarthritis of the knee. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):526–529.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-526-529>

Основным клиническим проявлением остеоартроза (ОА) является боль. Она приводит к недостаточности и ограничению социальной активности больных. Стоит также заметить, что наиболее распространенной причиной хронической боли является именно ОА (34%), опережающий по частоте такие нозологические формы, как вертеброгенная патология (15%), последствия травм и операций

(15%), артриты (8%) и головная боль (7%) [1].

Боль при ОА многокомпонентна, ее источниками являются кость, периартикулярные ткани, синовиальная и мышечная, а в последнее время активно обсуждается роль центральной (ЦНС) и периферической нервной системы. Таким образом, боль при ОА представляет собой значимую медицинскую проблему, что связано с большой распространенностью за-

болевания (около 13% популяции), разнообразием причин боли, пожилым возрастом больных [2]. При изучении связанной с ОА хронической боли был отмечен ряд диссоциаций. Во-первых, при ОА отсутствует корреляция между рентгенологической стадией и клиническими проявлениями заболевания. До 40% людей, имеющих характерные для ОА рентгенологические изменения, не испытывают боли [3]. Отмечается несоответствие между выраженностью патологического процесса в пораженном суставе и интенсивностью боли. Также боль может сохраняться длительное время после заживления. У значительного числа больных ОА (44%), которым проводилось эндопротезирование коленного сустава, постоянная боль, возникающая после операции, сохраняется >3 мес, что превышает время, необходимое для нормального заживления [4]. Традиционный взгляд на причины возникновения боли при ОА не может объяснить присутствие таких клинических проявлений, как вторичная гипералгезия и изменение поверхностной чувствительности в областях, расположенных вне сустава [5]. В связи с этим возникло предположение о том, что хроническая боль при ОА в ряде случаев может быть ассоциирована скорее с центральной сенситизацией, нежели с периферическим воспалением и повреждением [6]. Это послужило основанием более углубленного изучения механизмов хронической боли у больных ОА. По современным представлениям, в формировании хронической боли при ОА участвуют два патогенетических механизма: ноцицептивный и дисфункциональный. Ноцицептивная боль, возникающая при ОА при повреждении и/или воспалении тканей в результате активации ноцицепторов и имеющая защитную функцию, хорошо изучена. Лишь недавно появились немногочисленные исследования, посвященные изучению роли дисфункциональной боли при ОА. Она характеризуется отсутствием неврологического дефицита

и не связана с тканевыми нарушениями. Ее возникновение может быть обусловлено различными нейробиологическими нарушениями в ЦНС.

Целью исследования было изучение возможных механизмов хронической боли у пациентов с ОА коленных суставов.

Материал и методы

Включено 80 женщин в возрасте от 45 до 65 лет с ОА коленных суставов, длительностью боли ≥ 3 мес, что соответствовало критерию хронической боли. Все пациенты проходили обследование в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой.

Для выявления неврогенного компонента боли пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование с применением нейропатических опросников боли DN4 и PainDETECT. Дополнительно производилась оценка уровня тревоги и депрессии при помощи анкеты HADS для уточнения влияния аффективных нарушений на степень выраженности боли, определялось состояние антиноцицептивной системы за счет измерения порогов боли на давление, как в области пораженного сустава, так и в интактной зоне, и исследования феномена взвинчивания (wind-up). Для определения ноцицептивного компонента оценивались воспалительные и деструктивные изменения коленных суставов по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и рентгенографии. Исследовались функциональная активность пациентов по индексу WOMAC и качество жизни – при помощи опросника EQ-5D.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы SPSS 16.0.

Результаты

Средний возраст больных составил 59 ± 5 лет, средняя длительность заболевания – $9 \pm 6,5$ года, все пациенты имели повышенную массу тела (индекс массы тела – ИМТ ≥ 34 кг/м²), в основном больные имели II–III стадии ОА по Келлгрону–Лоуренсу, а средняя интенсивность боли составляла 5 ± 2 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; табл. 1).

На основании нейропатического опросника DN4 у 25 (30%) пациентов был выявлен нейропатический компонент боли. В 55 (70%) случаях он отсутствовал.

Обе группы больных не различались по возрасту, продолжительности ОА и ИМТ.

У больных с DN4 ≥ 4 была более интенсивная боль по ВАШ ($6,1 \pm 2,2$ мм), чем у пациентов, не имевших нейропатического компонента, у которых интенсивность боли составила $4,7 \pm 1,9$ мм ($p=0,007$). Более выраженные нарушения функции сустава по WOMAC тоже отмечались у пациентов с DN4 ≥ 4 . Среднее значение индекса WOMAC у них составило 1186 ± 409 мм, а при DN4 < 4 индекс WOMAC равнялся 955 ± 435 мм ($p=0,028$). Наличие признаков нейропатической боли коррелировало с более высоким уровнем тревоги ($10 \pm 3,2$), который у пациентов с DN4 < 4 не превышал $8,2 \pm 4$ ($p=0,038$). При DN4 ≥ 4 отмечалась тенденция к более низкому уровню качества жизни по EQ5D, чем при DN4 < 4 , но эти различия недостоверны (табл. 2).

В группе DN4 ≥ 4 у 12,5% пациентов была I стадия, у 56,2% – II и у 31,2% – III стадия ОА коленных суставов по Келлгрону–Лоуренсу, в то время как при DN4 < 4 III стадия ОА встречалась достоверно реже (16,2%; $p=0,038$) и у большинства пациентов (83,8%) была II стадия болезни. При УЗИ увеличение количества жидкости в коленных

Таблица 1 Клиническая характеристика больных ОА коленных суставов

Параметры	Значение (n=80)
Возраст, годы $M \pm \delta$	59 ± 5
Длительность заболевания, мес, $M \pm \delta$	110 ± 78
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \delta$	34 ± 7
Рентгенологическая стадия по Келлгрону–Лоуренсу, %:	
I	3,7
II	75,9
III	18,5
IV	1,9
Интенсивность боли по ВАШ, мм, $M \pm \delta$	5 ± 2

Таблица 2 Сравнительная характеристика больных DN4+ и DN4-, $M \pm \delta$

Параметры	DN4 ≥ 4 (n=55)	DN4 < 4 (n=25)	p
Возраст, годы	$58 \pm 4,7$	$59 \pm 5,5$	0,339
ИМТ, кг/м ²	$32,83 \pm 6,6$	$33,67 \pm 6,7$	0,627
Интенсивность боли по ВАШ, мм	$6,1 \pm 2,2$	$4,7 \pm 1,9$	0,007
WOMAC, мм	1186 ± 409	955 ± 435	0,028
EQ5D	$0,35 \pm 0,27$	$0,46 \pm 0,25$	0,068
PainDETECT, баллы	$17,8 \pm 5,3$	$11,7 \pm 6,3$	0,000
Тревога (HADS), баллы	$10 \pm 3,2$	$8,2 \pm 4$	0,038

суставах (61,9%), остеофиты (88,9%) и теносиновит (84,1%) в обеих группах выявлялись одинаково часто. Однако у пациентов с $DN4 < 4$ достоверно чаще отмечалось утолщение синовиальной оболочки (72,1%; $p=0,038$) – свидетельство активного воспалительного процесса. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие признаков нейропатической боли у пациентов с ОА коленного сустава может зависеть от выраженности структурных изменений по данным рентгенографии. УЗИ коленных суставов продемонстрировало значение синовита для пациентов с $DN4 < 4$, что может указывать на ведущую роль ноцицептивного компонента боли у данной категории больных.

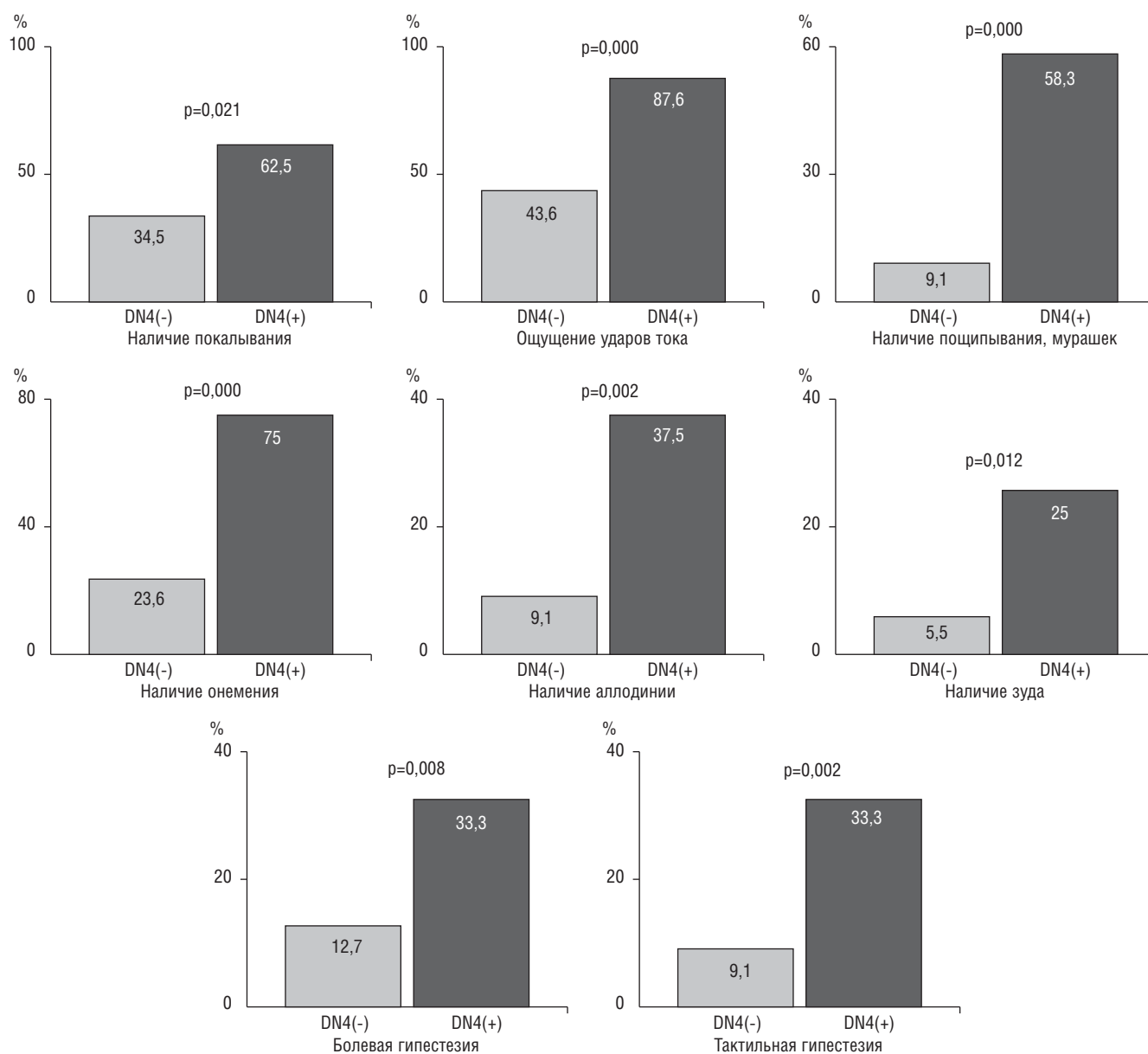
При $DN4 \geq 4$ такие ощущения, как «пощипывание» и «ползание мурашек», «электрического тока», наличие зуда в области испытываемой боли, усиление боли при проведении кисточкой (аллодиния), встречались достоверно чаще, чем при $DN4 < 4$ (см. рисунок).

Неврологическое обследование не выявило поражения соматосенсорной нервной системы в обеих группах.

Однако при исследовании чувствительной сферы в 60% случаев была обнаружена гипералгезия (повышенная чувствительность к болевому раздражителю). При наличии нейропатического компонента она встречалась несколько чаще, однако эти различия недостоверны ($p=0,055$). Гипералгезию подразделяли на первичную, которая локализовалась в области пораженного сустава, и вторичную – с наличием повышенной чувствительности в отдаленных от пораженного сустава областях: голени, а в ряде случаев и бедре. У пациентов, имеющих признаки нейропатической боли, вторичная гипералгезия, которая может быть признаком центральной сенситизации, встречалась несколько чаще, чем при $DN4 < 4$ (табл. 3), однако эти различия недостоверны ($p=0,068$).

Обсуждение

Полученные нами данные позволяют предположить, что хроническая боль при ОА коленного сустава – это результат комплексного взаимодействия различных



Клинические характеристики боли при $DN4 \geq 4$

Таблица 3 Чувствительные нарушения, %

Нарушение чувствительности	DN4≥4	DN4<4	p
Наличие гипералгезии:	76,2	51,3	0,055
первичная	4,8	10,3	0,444
вторичная	71,4	47,7	0,068
первичная+вторичная	33,3	17,9	0,179
Аллодиния	25,0	18,9	0,539

патогенетических механизмов. Больные ОА могут испытывать боль разного характера, в основе которой лежат два механизма: ноцицептивный и дисфункциональный. У 30% исследуемых выявляются признаки нейропатической боли по опроснику DN4. Для нейропатической боли характерно наличие жжения, покалывания, зуда, ощущения прохождения электрического тока, тепла или холода, а также онемения, пощипывания и чувствительности к холоду, теплу, прикосновению и давлению. На основании указанных описательных характеристик боли разработаны специальные опросники, которые позволяют обнаружить нейропатический компонент боли. Однако для клинической диагностики нейропатической боли обязательно наличие поражения соматосенсорной нервной системы, выявляемого при клиническом и инструментальном исследовании. У наших больных такие нарушения не обнаружены. Наши результаты показывают, что при ОА коленных суставов имеет место дисфункциональная боль, связанная с перестройками болевой/противоболевой системы на нейробиохимическом уровне, которые приводят к появлению признаков нейропатической боли. Наличие последних по DN4 коррелировало с интенсивностью боли по ВАШ, индексом WOMAC, значительно — с уровнем тревоги.

Полученные данные УЗИ коленных суставов и рентгенодиагностики у пациентов с ОА показали взаимосвязь между структурными изменениями сустава и преобладанием определенного компонента боли.

Наличие нейропатической боли сопровождается более частыми ощущениями покалывания, пощипывания, «ударов тока», чувства онемения, зуда.

При физикальном обследовании в группе с DN4≥4 были выявлены провоцируемые нейропатические ощущения: гиперпатия (повышенная чувствительность к легкому прикосновению, давлению): гипералгезия (сниженный болевой порог) или аллодиния (появление боли в ответ на неболевой раздражитель).

Наличие признаков нейропатической боли и гипералгезии вторичного характера, распространяющейся

за область пораженного сустава, может быть проявлением центральной сенситизации и свидетельствовать о важной роли нейропластических изменений в ЦНС, участвующих в патогенезе хронической боли при ОА. До настоящего времени роль центральной сенситизации в поддержании болевого синдрома при ОА учитывалась мало. Тем не менее этот механизм является одним из ведущих в формировании хронической боли. Недавно было доказано, что локальная и распространенная сенситизация коррелирует с интенсивностью продолжающейся боли [7]. Также предполагают, что изменения в ЦНС, ассоциированные с хронической болью, могут поддерживать периферическое воспаление, в связи с чем следует уделять внимание основным этапам формирования центральной сенситизации [8].

Наличие нейропатического компонента может отчасти объяснить субоптимальный контроль боли на фоне применения обезболивающих и противовоспалительных препаратов при ОА.

По-видимому, рациональная терапия ОА, помимо НПВП, должна также включать препараты центрального действия — антидепрессанты и антиконвульсанты.

Дальнейшее расширение и углубление представлений о природе хронической боли и тонких механизмах ее развития, вероятно, может способствовать повышению эффективности терапии ОА.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 356, утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и 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

Настоящее исследование было представлено в виде устного доклада на VIII Съезде ревматологов 15 мая 2013 г. (Москва).

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов и постерного доклада на Конференции EULAR 15 июня 2013 г. (Мадрид).

ЛИТЕРАТУРА

- Breivik H, Collet B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>. Epub 2005 Aug 10.
- Чичасова НВ. Проблема боли при остеоартрозе. Лечащий врач. 2007;(2):50–6. [Chichasova NV. Pain problem at osteoarthritis. *Lechashchii vrach*. 2007;(2):50–6. (In Russ.)]
- Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2157–65. DOI: 10.1093/rheumatology/ker283. Epub 2011 Sep 27.
- Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566–72. DOI: 10.1016/j.pain.2010.11.023. Epub 2011 Jan 15.
- Lim AY, Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? *Int J Rheum Dis*. 2011;14(2):136–44. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x.
- Altman RD, Abramson S, Caplan AI, et al. Management of Osteoarthritis. Knee Pain: The State of the Science, Clinical Monograph. Littleton, CO: Medical Education resources; 2006.
- Im HJ, Kim JS, Li X, Kotwal N. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):2995–3005. DOI: 10.1002/art.27608.
- Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2178>.

Характеристика ревматологической патологии в Республике Таджикистан на стационарном этапе

Шукурова С.М., Ахунова М.Ф., Абдуллаев М.Ф., Хамроева З.Д., Каримова Г.Н.

Таджикский
государственный
медицинский
университет
им. Абуали ибни Сино,
Душанбе, Таджикистан
734025 Таджикистан,
Душанбе, ул. Рудани,
139

Tajik State Medical
University named after
Avicenna, Dushanbe,
Tajikistan
139, Rudani St.,
Dushanbe, Tajikistan,
734025

Контакты: Сурайё
Максудовна Шукурова;
s_shukurova@mail.ru

Contact: Suraiyo
Shukurova;
s_shukurova@mail.ru

Поступила 24.02.14

Отсутствие достоверных данных по распространенности ревматических заболеваний (РЗ) на территории Республики Таджикистан, расхождение в статистических цифрах и ощутимый рост регистрации запущенных форм этих болезней явилось основанием для проведения анализа госпитальной заболеваемости РЗ на примере крупнейшего республиканского медицинского учреждения страны.

Цель исследования — представить структуру, частоту и клиническую картину РЗ у пациентов, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Национального медицинского центра здоровья (НМЗЦ) Республики Таджикистан (г. Душанбе).

Материал и методы. В статье приведены данные ретроспективного анализа 4716 историй болезней пациентов, госпитализированных в специализированное ревматологическое отделение НМЗ за период 2005–2010 гг. Все пациенты условно были распределены на две группы: больные с РЗ воспалительного (n=2872) и невоспалительного или метаболического (n=1844) генеза.

Результаты исследования. Было установлено, что среди воспалительных ревматических болезней лидирующую позицию занимают ревматоидный (n=1481) и реактивный (n=598) артриты, а среди невоспалительных и метаболических — соответственно остеоартроз (n=1243) и подагра (n=157). Рост регистрации РЗ подтверждается тем, что за 5 лет число обращений возросло с 729 до 1032 в год. При этом у женщин РЗ выявлялись чаще, чем у мужчин (соответственно в 66 и 34% случаев).

Средний возраст пациентов с РЗ составил $41,05 \pm 11,79$ года, что подтверждает факт поражения наиболее трудоспособного слоя населения страны. Также четко прослеживалась коморбидность у больных с РЗ, причем наиболее часто выявлялись кардиоваскулярная патология, метаболический синдром и гастропатии.

Заключение. В структуре РЗ воспалительного генеза на первый план выступают ревматоидный и реактивный артриты, важное место среди причин госпитализации занимает остеоартроз. РЗ поражают трудоспособный слой населения. Также РЗ свойственна половая избирательность: во всех возрастных группах чаще отмечается поражение женщин. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями у больных РЗ являются кардиоваскулярные болезни, метаболический синдром и гастропатии.

Ключевые слова: ревматические заболевания; ревматоидный артрит; остеоартроз; коморбидность.

Для ссылки: Шукурова СМ, Ахунова МФ, Абдуллаев МФ и др. Характеристика ревматологической патологии в Республике Таджикистан на стационарном этапе. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):530–534.

CHARACTERISTICS OF RHEUMATIC PATHOLOGY IN THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN AS DEFINED IN HOSPITAL

Shukurova S.M., Akhunova M.F., Abdullayev M.F., Khamroyeva Z.D., Karimova G.N.

The lack of reliable data on rheumatic diseases (RD) incidence in the Republic of Tajikistan, discrepancy in statistical figures and growing rate of registered advanced cases became an impetus to analyzing hospital incidence of rheumatic diseases within the largest republican medical institution.

Objective: to present the pattern, incidence and clinical picture of RD in patients who was undergoing hospital treatment in the Department of Rheumatology of National Medical Healthcare Center (NMHC) of the Republic of Tajikistan (Dushanbe).

Subjects and methods. The present article provides data of retrospective analysis of medical records of 4716 patients hospitalized to the Department of Rheumatology of NMHC during 2005–2010. All patients were divided into two groups on a provisional basis: patients with inflammatory RD (n=2872) and those with non-inflammatory or metabolic RD (n=1844).

Results. Authors established that leading cases among inflammatory rheumatic diseases are rheumatoid (n=1481) and reactive (n=598) arthritis, whereas among non-inflammatory and metabolic RD — osteoarthritis (n=1243) and gout (n=157). Continuing growth of newly registered RD can be proven by the fact that over 5 years the number of callings increased from 729 to 1032 per year. At this, women were diagnosed with RD more often than men (66 and 34% of cases respectively).

Mean age of RD patients was 41.05 ± 11.79 years, what shows that the part of the country population which is characterized by the highest work productivity is affected. Patients with RD also had comorbid cardiovascular pathology, metabolic syndrome and gastropathies.

Conclusion. Rheumatoid and reactive arthritis are the most frequent RD of inflammatory origin, whereas osteoarthritis is one of the most frequent reasons of hospitalization. RD affects the most productive part of population. Besides, RD is gender-selective as in all considered age groups women were most affected. The most frequent comorbid diseases in patients with RD are cardiovascular diseases, metabolic syndrome and gastropathies.

Key words: rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; osteoarthritis; comorbidity.

Reference: Shukurova SM, Akhunova MF, Abdullayev MF, et al. Characteristics of rheumatic pathology in the Republic of Tajikistan as defined in hospital. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):530–534.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-530-534>

Ревматические заболевания (РЗ) — большая группа различных по происхождению болезней, поражающих все структуры соединительной ткани человека, включая суставы, околосуставные ткани, а также сосуды, внутренние органы, нередко кожные покровы и слизистые оболочки, и носящих, как правило, системный, реже — локальный характер [1–3].

РЗ становится тяжелой проблемой не только для самого больного, но и для его семьи и общества в целом. Так, в США артриты занимают первое место среди причин нетрудоспособности населения в возрасте 16–72 лет и являются основной причиной инвалидности лиц старше 65 лет [4]. Оставаясь одной из основных причин временной потери трудоспособности работающего населения России (2-е место по числу случаев и 3-е — по количеству дней среди всех причин нетрудоспособности), болезни костно-мышечной системы (БКМС) обуславливают постоянное увеличение абсолютных показателей временной нетрудоспособности: с 6,7 случая и 117,4 дня на 100 работающих в 1999 г. до 8,1 случая и 124,7 дня в 2003 г. [5–7].

Известно, что сведения об истинной распространенности РЗ можно получить только на основании специально организованных эпидемиологических исследований, в которых применяется либо поголовный осмотр, либо анкетирование репрезентативных групп с последующим обследованием выделенных контингентов населения. Таких многоцентровых исследований в Республике Таджикистан не проводилось, и лишь по данным эпидемиологических исследований, проводившихся в бывшем СССР, можно судить о распространенности подагры в г. Душанбе (12 случаев на 10 тыс. населения) [8].

О ситуации с РЗ в Таджикистане можно судить лишь по данным отчетных форм Министерства здравоохранения Республики Таджикистан, регистрируемых Государственным комитетом статистики Республики Таджикистан [9]. Так, на 100 тыс. населения в 2000 г. зафиксировано 688,18, а в 2007 г. — 945,15 случая БКМС и, соответственно, 774,78 и 1137,4 случая РЗ. В целом прирост числа РЗ отмечается более чем на 15% [10]. Преобладание числа больных с БКМС объясняется включением в статистику данных о больных с бруцеллезным артритом, рост числа которых отмечается в последние годы по республике.

Хотя показатели имеют тенденцию к некоторому росту, эти данные не отражают истинной картины, так как первичная заболеваемость регистрируется по обращаемости населения за медицинской помощью. Реальные значения, на наш взгляд, намного выше, так как не все пациенты в Таджикистане обращаются за медицинской помощью из-за многих причин: это высокая стоимость медицинских услуг и лекарственных средств, большое расстояние от населенных пунктов до лечебных учреждений, недостаточная квалификация врачей на местах и др.

Цель исследования — представить структуру, частоту и клиническую картину РЗ у пациентов, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Национального медицинского центра здоровья (НМЦЗ) Республики Таджикистан (г. Душанбе).

Материал и методы

Источником информации в проводимом нами исследовании служили: медицинская карта стационарного

больного ревматологического отделения НМЦЗ за период 2005–2010 гг.; карта выбывшего из стационара, отчетные формы Минздрава Республики Таджикистан №12, регистрируемые Государственным комитетом статистики Республики Таджикистан.

Анализ историй болезни (n=4716) проводился по специально разработанной карте для каждой нозологической единицы, в которую включены демографические (пол, возраст, социальное происхождение, национальность), анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные характеристики.

Основанием для включения больных в исследование являлась верификация диагнозов. Для ревматоидного артрита (РА) клиническая характеристика больных дана в соответствии с классификацией, принятой на заседании пленума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) 2007 г.; диагноз подагры устанавливался в соответствии с классификационными критериями S.L. Wallace и соавт. 1977 г.; для спондилоартритов (СпА) использовались критерии, разработанные В. Amor и соавт. [11] (1995); диагноз острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) формулировался согласно рабочей классификации, принятой на I Всероссийском конгрессе ревматологов России (2003) и Всемирной федерации сердца (2008). Для диагностики остеоартроза (ОА) были использованы рекомендации АРР по диагностике и ведению больных ОА коленных и тазобедренных суставов (2006). Для верификации РА определяли ревматоидный фактор, при необходимости проводили исследование синовиальной жидкости. Инструментальные методы исследования включали: рентгенографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов, УЗИ внутренних органов, электрокардиографию, эхокардиографию.

Клинический и биохимический анализ крови проводили унифицированными методами в лаборатории Госсанэпиднадзора Минздрава Республики Таджикистан. У всех пациентов определяли уровень глюкозы натощак (глюкозооксидазный метод), мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови (колориметрический ферментативный метод), проводилось исследование липидно-белкового спектра крови — общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли по формуле: $\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{общий ХС} - (\text{ТГ} : 2,2 + \text{ХС ЛПВП})$. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле W.T. Friedwald и соавт. [12] ($\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$).

В специально разработанной карте, наряду с отражением основных признаков болезни и особенностей ее течения, учитывалось наличие сопутствующих заболеваний — артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), ожирения, а также характер противоревматической терапии.

АГ диагностировалась, если систолическое артериальное давление (САД) было выше 140 мм рт. ст. и/или диастолическое (ДАД) выше 90 мм рт. ст. (классификация Всемирной организации здравоохранения — ВОЗ — и международного общества АГ, 1999 г.) при двух и более последовательных визитах с интервалом ≥ 1 нед при условии отсутствия антигипертензивной терапии. Диагноз ИБС устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1979). На-

личие клинических признаков ИБС у самого пациента оценивалось как дополнительные 20% суммарного риска острых осложнений ИБС.

Критерием исключения служило отсутствие ревматологической патологии у госпитализированных пациентов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0, была использована простая описательная статистика. Ее результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений для количественных признаков. Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

За анализируемый период всего наблюдались 4716 больных с различными РЗ (рис. 1). Больше половины из них — 2724 (57,8%) — составляли больные РА и ОА, тогда как на долю диффузных заболеваний соединительной ткани (ДЗСТ) и системных васкулитов (СВ) приходится всего лишь 179 (3,8%) случаев.

Диагноз РА был установлен у 1481 (31,4%) пациента. Число госпитализированных больных РА увеличилось с 245 в 2005 г. до 308 в 2010 г.

ОА занимает вторую позицию по численности госпитализированных больных — 1243 (26,4%). Их число также возросло: с 240 в 2005 г. до 370 в 2010 г. (прирост 25%).

Число больных с реактивным артритом (РеА) постоянно увеличивается — прирост за 5 лет составил примерно 50%. Это может быть связано с несколькими причинами: во-первых, улучшилась выявляемость; во-вторых, увеличилось количество урогенитальных артритов среди мигрантов. Так, из общего количества больных РеА среди молодых мужчин 65,5% составляют артриты хламидиозной этиологии.

Число больных с ХРБС существенно не менялось. Анализ показывает, что более половины из них госпитализируются повторно и число госпитализаций в данной группе существенно превышает количество пациентов, находящихся под наблюдением. Этот факт подтверждает мнение многих исследователей об уменьшении численности больных с ревматическими пороками сердца. Следует, однако, учитывать, что основной поток больных с ХРБС направляется на лечение в кардиологические и кардиохирургические отделения города.

Количество больных подагрой из года в год растет, и большинство из них проходит лечение в условиях дневного стационара.

Больные с ДЗСТ и СВ вызывают наибольшие затруднения при проведении диагностики и лечения. Если в 2005 г. госпитализировано 14 больных с ДЗСТ и 7 с СВ, то в 2010 г. их количество возросло до 38 и 14 соответственно. Общее число таких пациентов может быть значительно выше, так как они долгое время находятся вне поля зрения ревматологов, а наблюдаются у других специалистов.

Общее число госпитализаций по поводу РЗ за исследуемый период имеет тенденцию к возрастанию (рис. 2). Прирост по отдельным нозологиям различен и может быть связан с такими факторами, как улучшение диагностики и более частое обращение больных за медицинской помощью.

Учитывая, что для РЗ свойственна половая избирательность, мы провели анализ для каждой нозологии по полу (рис. 3).

Из общего количества наблюдавшихся больных с РЗ мужчин было 1603 (34%), женщин — 3113 (66%). Женщины составляли основную часть больных РА — 1222 (82,5%). ОА у женщин также встречался чаще, чем у мужчин (соответственно 69,5 и 30,5% случаев); РеА, напротив, чаще выявлялся у мужчин — 52,6%. Группа больных ХРБС представлена пациентами с разнообразными клапанными пороками сердца (n=421) с преобладанием мужчин — 61,9%. Основную долю больных подагрой также составили мужчины — 82,5%. Больных с системной красной волчанкой, склеродермией и дерматомиозитом мы объединили в одну группу — СЗСТ, в которой было 77,5% женщин.

Таким образом, для Республики Таджикистан характерно преобладание женщин среди пациентов с РА, ОА, ДЗСТ.

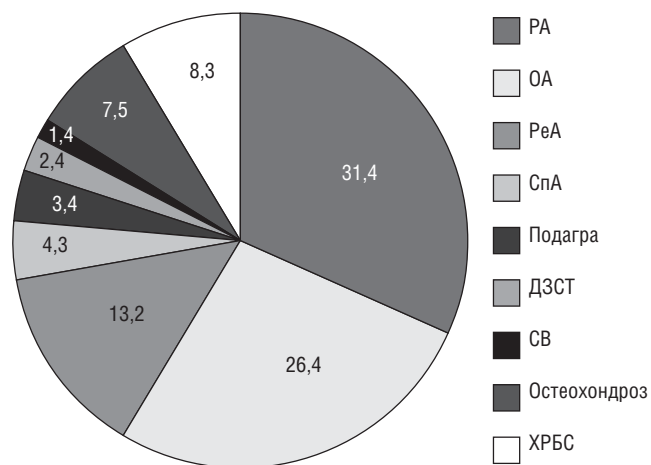


Рис. 1. Структура и частота (%) РЗ (n=4716)

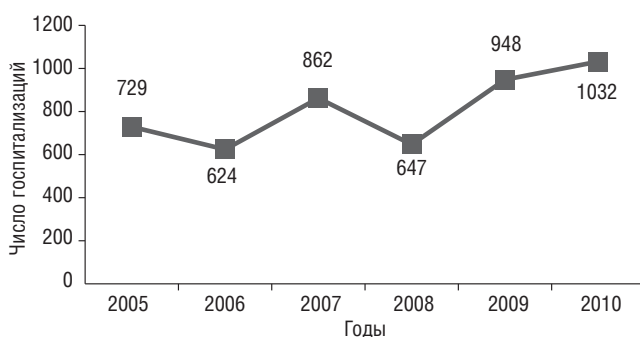


Рис. 2. Динамика числа госпитализаций по поводу РЗ в 2005–2010 гг.

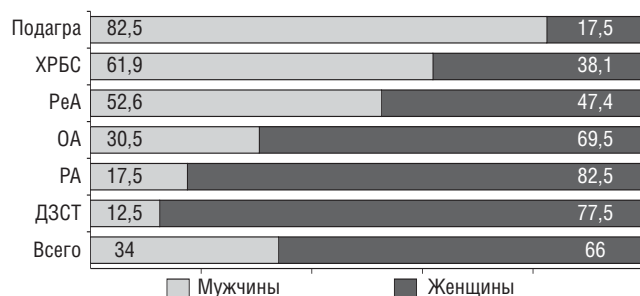


Рис. 3. Половая избирательность РЗ, %

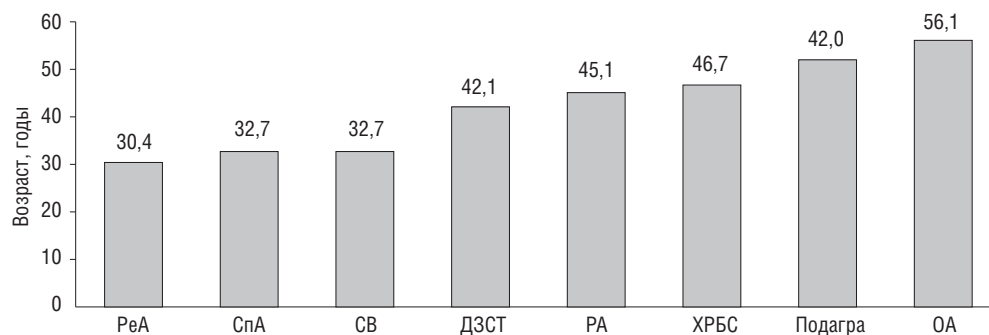


Рис. 4. Средний возраст больных с РЗ, годы

Жители села составили 63,1%, а горожане — 36,9%. Преобладание среди больных сельского населения объясняется особенностями работы специализированного отделения, куда направляется основной поток больных из различных регионов республики.

Средний возраст больных с РЗ (рис. 4) составил $41,05 \pm 11,79$ года. Наиболее молодыми были пациенты с РеА ($30,4 \pm 7,3$ года), СпА ($32,7 \pm 6,7$ года), СВ ($32,7 \pm 5,9$ года).

Больные ОА и подагрой были значительно старше — $56,1 \pm 7,9$ и $51,7 \pm 8,29$ года соответственно.

Суммируя данные, необходимо подчеркнуть, что среди госпитализированных больных с РЗ 66% составляют женщины. Средний возраст больных с РЗ составляет $41,05 \pm 11,79$ года, преобладают жители села — 63,1%.

С целью выявления сопутствующей патологии все больные были распределены на две группы: в первую вошли 1400 пациентов с ОА и подагрой, а во вторую — 2277 больных с хроническими артритами (РА, РеА, СпА). Больные с ДЗСТ и СВ в это исследование не были включены.

У пациентов с ОА наиболее частыми спутниками болезни были АГ и ИБС (см. таблицу). АГ наблюдалась у 60,9% больных, что согласуется с данными литературы, где частота АГ при ОА колеблется от 50 до 75% [1]. Полученные нами результаты свидетельствуют о связи между развитием АГ и наличием метаболического синдрома (МС) у больных ОА. Известно, что сочетание двух, трех или более факторов у одного больного существенно повышает риск сердечно-сосудистых катастроф [7]. Низкий сердечно-сосудистый риск (КВР) — менее 5% — имел место у 63,75% больных; 36,25% пациентов имели высокий КВР ($\geq 20\%$).

На втором месте по частоте стоит МС, который при подагре наблюдался в 53,3% случаев и при ОА в 45%. Среди основных факторов развития МС у пациентов данной

группы чаще отмечалось повышение уровня общего ХС, снижение уровня ХС ЛПВП, повышение САД. Из дополнительных факторов риска у подавляющего большинства больных выявлено увеличение индекса массы тела. Так у 30% из них выявлена избыточная масса тела, у 25% — ожирение I, у 15% — II и у 5% — III степени. Нормальная масса тела имела только у 25% пациентов с ОА. Висцеральный тип ожирения (окружность талии >102 см), с которым связывают увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, был установлен у 19 (31,6%) больных, страдающих ожирением.

В группе больных с хроническими артритами сердечно-сосудистые заболевания чаще наблюдались при РА: ИБС — у 18,8%, АГ — у 16,5% пациентов; при других нозологиях они встречались редко.

Замыкают тройку лидерства гастропатии, которые охватывают диспептические расстройства, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и гастриты. Достаточно высокая доля гастропатий установлена у больных РА — 46,7%, в том числе в 15,7% случаев наблюдались эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки желудка. Данный факт можно объяснить бесконтрольным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в максимальных терапевтических дозировках, частым использованием более ulcerогенного индометацина, который широко применяется в Республике Таджикистан ввиду его доступности и низкой стоимости.

Заключение

В последние годы диагностика РЗ в Республике Таджикистан имеет тенденцию к улучшению, на что указывает рост числа зарегистрированных случаев. Это улучшение является результатом стабилизации политико-экономических условий в стране и проведения ряда реформ в системе здравоохранения. Благодаря этим мероприятиям были со-

Характер и частота сопутствующей патологии у больных РЗ, n (%)

Сопутствующая патология	ОА	Подагра	РА	РеА+СпА
АГ	757 (60,9)	113 (72,2)	244 (16,5)	42 (5,3)
ИБС	413 (33,2)	59 (37,8)	278 (18,8)	37 (4,7)
МС	559 (45,0)	84 (53,3)	101 (6,8)	22 (2,8)
Гастропатии	280 (22,5)	29 (18,4)	692 (46,7)	179 (22,5)
Пиелонефрит	252 (20,3)	60 (38,5)	210 (14,2)	153 (19,2)
Сахарный диабет	241 (19,4)	27 (17,1)	93 (6,2)	25 (3,1)
Диффузное увеличение щитовидной железы	76 (6,1)	12 (7,4)	360 (24,3)	147 (18,5)

зданы необходимые предпосылки для изучения структуры РЗ на базе стационара республиканского значения за пяти-летний период.

При анализе госпитальной заболеваемости было выявлено, что в структуре РЗ воспалительного генеза на первый план выступают РА и РеА, которые наиболее часто поражают население молодого и среднего возраста, в то время как среди невоспалительных артропатий доминирующие позиции занимает ОА, который встречается у лиц старшей возрастной категории. При этом во всех возрастных группах среди пациентов с РЗ преобладали женщины. У больных РЗ часто диагностировались коморбидные заболевания, среди которых лидирующие ме-

ста занимали кардиоваскулярная патология, МС и гастропатии.

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. Базоркина ДИ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических болезней в популяции. Научно-практическая ревматология. 2005;(6):79–85. [Bazorkina DI, Erdes ShF. Social significance of rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2005;(6):79–85. (In Russ.)].
2. Заболеваемость населения России. В кн.: Статистические материалы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Москва: Медицина; 2006. С. 107–9. [Incidence of the population of Russia. In: *Statisticheskie materialy Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii* [Statistical materials of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation]. Moscow: Meditsina; 2006. P. 107–9.]
3. Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в РФ. Доктор (ревматология). 2007;(10):3–12. [Folomeeva OM, Erdes ShF. Prevalence and the social importance of rheumatic diseases in the Russian Federation. *Doktor (revmatologiya)*. 2007;(10):3–12. (In Russ.)]
4. Merkesdal S, Ruof J, Mittendorf T, et al. Health economics research in the area of chronic polyarthritis. *Z Reumatol*. 2002;61(1):21–9.
5. Фоломеева ОМ, Амирджанова ВН, Якушева ОЕ. Заболеваемость населения России ревматическими болезнями (анализ за 10 лет). Терапевтический архив. 2002;74(5):5–11. [Folomeeva OM, Amirdzhanova VN, Yakusheva OE. Incidence of the population of Russia of rheumatic diseases (the analysis in 10 years). *Terapevticheskii arkhiv*. 2002;74(5):5–11. (In Russ.)]
6. Эрдес ШФ, Галушко ЕА, Бахтина ЛА. Распространенность артралгий и припухание суставов у жителей разных регионов РФ. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):42–7. [Erdes ShF, Galushko EA, Bakhtina LA. Joint pain and swelling prevalence in residents of different regions of Russian Federation (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2004;(4):42–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-801>.
7. Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ, Амирджанова ВН. Проблема ревматических заболеваний в России с позиции общества и пациента. Вестник Российской академии медицинских наук. 2003;(7):11–4. [Erdes ShF, Folomeeva OM, Amirdzhanova VN. Russian society and patients with rheumatoid pathologies. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2003;(7):11–4. (In Russ.)]
8. Насонов ЕЛ. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. Врач. 2002;(4):15–9. [Nasonov EL. Pain syndrome at pathology of the musculoskeletal device. *Vrach*. 2002;(4):15–9. (In Russ.)]
9. Здоровье населения в Республике Таджикистан. Душанбе: Центр медицинской статистики и информации при МЗ РТ; 2003. С. 214–28. [Zdorov'e naseleniya v Respublike Tadjikistan [Population health in the Republic of Tajikistan]. Dushanbe: Tsentr meditsinskoi statistiki i informatsii pri MZ RT; 2003. P. 214–28.]
10. Здоровье населения в Республике Таджикистан. Душанбе: Центр медицинской статистики и информации при МЗ РТ; 2007. С. 235–41. [Zdorov'e naseleniya v Respublike Tadjikistan [Population health in the Republic of Tajikistan]. Dushanbe: Tsentr meditsinskoi statistiki i informatsii pri MZ RT; 2003. P. 235–41.]
11. Amor B, Dougados M, Lustrat V. Les criteres de spondyloarthropathies. Criteres de classification etou d'aide au diagnostic? *Rev Rheum*. 1995;62(1):11–6.
12. Friedwald WT, Levy RL, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499–502.

Артродез плюснефалангового сустава I пальца у больных ревматоидным артритом с hallux valgus: выбор метода фиксации артрореза, осложнения, отдаленные результаты

Павлов В.П., Хренников Я.Б.

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

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

Контакты: Вадим
Петрович Павлов;
pavlov_irramn@mail.ru

Contact: Vadim
Petrovitch Pavlov;
pavlov_irramn@mail.ru

Поступила 12.03.14

Цель — изучение артрорезирования плюснефалангового сустава I пальца (I ПлФС) у больных ревматоидным артритом (РА) с hallux valgus, методов фиксации артрореза, выявление осложнений, оценка отдаленных результатов.

Материал и методы. Наблюдалось 86 пациентов с РА, соотношение женщин и мужчин — 3,2:1, средний возраст 53,8±9,5 года (18–75 лет), серопозитивных по ревматоидному фактору — 80, серонегативных — 6. Низкая активность установлена у 72 больных, умеренная — у 14. II стадия РА была у 31,4%, III — у 62,8%, IV — у 5,8%, I и II функциональный класс — у 52,3 и 47,7% больных соответственно. Все пациенты были с hallux valgus как составной частью типичной деформации переднего отдела стопы — digitis V rheumaticus (DVR). Использовались стандартная глобальная реконструктивная операция (сГРО) и ее модернизированный вариант (мГРО). Обе операции включали артрорезирование I ПлФС с фиксацией остеосинтеза спицами Киршнера и компрессионными скобками в группах А и Б соответственно. Оценка результатов хирургического лечения проводилась отдельно — для I и II–V пальцев стопы. В данной работе представлены только результаты артрорезирования I ПлФС. **Результаты.** Результат оценки I ПлФС с hallux valgus в соответствии с AOFAS до и через 2,3±1,5 года после операции в группе А составлял в среднем 35,51±8,16/82,32±6,09 балла, в группе Б — 39,93±6,65/82,26±5,59 балла соответственно. Несостоятельность артрореза I ПлФС установлена у 3 пациентов группы Б, ее частота составила 2,15%. До операции 3 из 141 стопы имели II степень вальгусного отклонения в пределах 21–40°; III (41–60°) и IV (>60°) степени вальгусного отклонения отмечены в 90 и 48 стопах соответственно. Через 2,3 года после артрорезирования нормальные вальгусные отклонения (10–11°) выявлены в 131, II степени (12–20°) — в 10 стопах.

Заключение. Высокая эффективность артрорезирования ПлФС у больных РА с hallux valgus и соответственно низкий процент несостоятельности артрореза (2,15) достигнуты в результате применения дифференцированных способов фиксации артрореза. Отдаленные результаты через 2,3 года после операции по опроснику AOFAS в баллах соответствовали оценке «хорошо» в 97,8% случаев.

Ключевые слова: артрорез; несостоятельность; фиксация; осложнения; результат.

Для ссылки: Павлов ВП, Хренников ЯБ. Артродез плюснефалангового сустава I пальца у больных ревматоидным артритом с hallux valgus: выбор метода фиксации артрореза, осложнения, отдаленные результаты. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):535–537.

ARTHRODESIS OF THE FIRST METATARSOPHALANGEAL JOINT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND HALLUX VALGUS: CHOICE OF TECHNIQUE OF ARTHRODESIS FIXATION, COMPLICATIONS AND LONG-TERM RESULTS

Pavlov V.P., Khrennikov Ya.B.

Objective: to study results of arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint (I MPT joint) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and hallux valgus, assess methods of arthrodesis fixation, reveal complications and analyze long-term results.

Subjects and methods. Authors observed 86 patients with RA, female : male ratio 3.2:1, mean age was 53.8±9.5 years (from 18 to 75 years); 80 from them had seropositive and 6 — seronegative RA. 72 patients had low, and 14 — moderate activity of the disease. II stage of RA was revealed in 31.4%, III — in 62.8%, IV — in 5.8%; 52.3% of patients had I and 47.7% — II functional class. All patients had hallux valgus as a component of typical deformation of the forefoot — digitis V rheumaticus (DVR). Standard global reconstructive operation (SGRO) and its modification (MGRO) were used. Both techniques included arthrodesis of the I MTP joint where fusion of bones was fixed with Kirschner wire and compression clamps in groups A and B respectively. Results of surgical treatment were assessed separately for I and II–V toes. The present work provides solely the results of the I MTP joint arthrodesis.

Results. Assessment of the I MTP joint with hallux valgus before and 2.3±1.5 years after operation based on AOFAS comprised 35.51±8.16/82.32±6.09 in the group A and 39.93±6.65/82.26±5.59 in the group B. Inefficiency of arthrodesis of the I MTP joint was observed in 3 patients from the group B (2.15%). Before operation, 3 from 141 feet had hallux valgus of the II stage (21–40°); III (41–60°) and IV (>60°) stages of hallux valgus were recorded in 90 and 48 feet respectively. Following 2.3 years after arthrodesis normal I MTP joints (10–11°) were observed in 131 feet whereas, that of the II stage of hallux valgus (12–20°) — in 10 feet.

Conclusion. High efficacy of arthrodesis of the I MTP joint in patients with RA and hallux valgus and, subsequently, low failure rate (2.15%) were achieved as a result of appropriate techniques of arthrodesis fixation. Positive long-term results (according to AOFAS questionnaire) in 2.3 years after the operation were recorded in 97.8% of cases.

Key words: arthrodesis; inefficiency; fixation; complications; result.

Reference: Pavlov VP, Khrennikov YaB. Arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint in patients with rheumatoid arthritis and hallux valgus: choice of technique of arthrodesis fixation, complications and long-term results. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):535–537.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-535-537>

Целями нашего исследования являлись: а) изучение особенностей артродезирования плюснефалангового сустава I пальца (I ПлФС) стопы у больных ревматоидным артритом (РА) со стойкими деформациями переднего отдела стопы типа hallux valgus; б) выявление осложнений; в) оценка отдаленных результатов оперативного лечения.

Материал и методы

Наблюдались 86 пациентов с РА, соотношение женщин и мужчин — 3,2:1, средний возраст — $53,8 \pm 9,5$ года (18–75 лет), серопозитивных по ревматоидному фактору — 80, серонегативных — 6, низкая активность установлена у 72 больных, умеренная — у 14, II стадия РА была у 31,4%, III — у 62,8%, IV — у 5,8%, I и II функциональный класс — у 52,3 и 47,7% больных соответственно. Все пациенты были с hallux valgus как составной частью типичной деформации переднего отдела стопы — digitus V rheumaticus (DVR) с I, II и III степенями выраженности. Для коррекции вальгусной деформации использованы стандартная глобальная реконструктивная операция (сГРО) и ее модернизированный вариант (мГРО). Артродез I ПлФС являлся составной частью этих операций.

В соответствии с вышеизложенным сформированы две группы больных: группа А — с фиксацией артродезируемых суставных концов костей I ПлФС спицами Киршнера и группа Б — с фиксацией остеосинтеза компрессионными скобками.

Больным группы А ($n=68$) с I и II степенью деформации DVR произведена мГРО, а с III степенью DVR ($n=73$) — сГРО. Наряду с артродезом I ПлФС артропластика II–V ПлФС являлась частью сГРО, Вейл-остеотомия II–V ПлФС (суставосберегающая операция) включалась в мГРО.

В соответствии с правилами опросника AOFAS в данном исследовании представлен сравнительный анализ артродезирования I пальца изолированно от оценки артропластики II–V ПлФС. Способ фиксации определялся по выраженности остеопороза (ОП) костей артродезируемого сустава, подтвержденного денситометрическими показателями и интраоперационными данными.

Оценку плотности костной массы производили во время обработки суставных концов с помощью осцилляторной пилы и полусферической фрезы, во время которой у ряда больных кортикальный слой не сминается, что является косвенным признаком относительной его плотности при наличии признаков ОП по денситометрическим показателям. Это служило показанием для выполнения компрессионного артродеза I ПлФС.

Если кортикальный и губчатый слои во время аналогичной обработки суставных концов сминались, это считалось косвенным признаком выраженного ОП, подтвержденного данными денситометрического исследования. Такие изменения являлись показанием для второго способа фиксации артродезирования — двумя перекрещивающимися спицами в области I ПлФС и третьей спицей Киршнера, вводимой интраоссально по всей длине оси первого луча до сустава Лисфранка.

Результаты

Результат оценки I ПлФС ревматоидной стопы в соответствии с опросником AOFAS до и через $2,3 \pm 1,5$ года (1–4 года) после операции у пациентов группы А составлял в среднем $35,51 \pm 8,16/82,32 \pm 6,09$ ($p > 0,01$), группы Б — $39,93 \pm 6,65/82,26 \pm 5,59$ балла ($p > 0,01$) соответственно. Сле-

дует пояснить, что опросник AOFAS включает такие клинико-функциональные параметры, как боль, ограничение активности, требования к обуви, движения I ПлФС в градусах (тыльное и подошвенное сгибание), стабильность I ПлФС и межфалангового сустава (МФС), наличие или отсутствие омозололости в области суставов I пальца, адаптация к поверхности. Количество баллов 95–100 соответствует оценке «отлично», 75–94 — «хорошо», 51–74 — «удовлетворительно», 50 и меньше — «неудовлетворительно».

Таким образом, исходя из оценок AOFAS, до операции клинико-функциональный статус у больных обеих групп был неудовлетворительным, а через 1–4 года (в среднем через $2,3 \pm 1,5$ года) он соответствовал оценке «хорошо», причем в одинаковой степени в обеих группах больных. Следует добавить, что хорошие результаты артродеза I пальца у больных группы А отмечены в 100% стоп, а группы Б — в 97,3% в результате несостоятельности артродеза у 3 пациентов.

Несостоятельность артродеза I ПлФС ревматоидной стопы установлена в течение 6 мес после операции у 3 больных группы Б, что составило 2,15%. Реартродезирование у них с фиксацией остеосинтеза спицами Киршнера дало положительные результаты.

До операции 3 из 141 стопы имели II степень вальгусного отклонения I ПлФС (в пределах $21-40^\circ$), III ($41-60^\circ$) и IV ($>60^\circ$) степени вальгусного отклонения I ПлФС отмечены в 90 и 48 стопах соответственно. В среднем через 2,3 года после артродезирования I ПлФС нормальное вальгусное отклонение ($10-11^\circ$) отмечено в 131 стопе, II степени ($12-20^\circ$) — в 10 стопах.

Одним из критериев биомеханики нормальной ходьбы является перекатная функция стопы за счет взаимодействия всех элементов капсульно-связочного, сухожильного и мышечного ее компонентов. При утрате движений I ПлФС в результате его артродеза компенсаторно возрастает двигательная функция МФС I пальца, что было отмечено в отдаленные сроки послеоперационного периода при сопоставлении с предоперационным состоянием. Так, двигательная функция МФС I пальца до операции в среднем была в пределах $44 \pm 5^\circ$ по дуге, после операции она увеличилась до $51 \pm 5^\circ$, т. е. возросла на 7° по сравнению с исходными данными.

Из осложнений в ближайшем послеоперационном периоде были отмечены лигатурные свищи у трех пациентов. Осложнения купированы после удаления лигатур с последующей санацией участков кожи в области операционных швов.

Результаты и обсуждение

Артродез I ПлФС признан «золотым» стандартом хирургического лечения hallux valgus при различных заболеваниях, в том числе и при ревматоидном артрите (РА) [1, 2]. Востребованность артродезирования I ПлФС остается неизменной, несмотря на успехи современной антиревматической терапии, позволяющей уменьшить потребность в оперативном лечении стойких деформаций других суставов стоп [3, 4]. Однако дискуссия об альтернативных методах артродезирования I ПлФС еще не завершена. По данным зарубежных исследователей, заслуживает внимания сравнительный анализ результатов артродезирования и артропластики I ПлФС у пациентов с РА. Установлена большая удовлетворенность результатами хирургического лечения больных с артропластикой по отношению к пациентам с артродезами, хотя улучшение опороспособности стоп, по результатам подбараграфии, оказалось лучше у пациентов группы Б — с артродезами [5].

В качестве альтернативы артродезу I ПЛФС могут быть использованы остеотомия по Ludloff, скарф-остеотомия, шевронная остеотомия, но имеющийся на сегодняшний день собственный клинический материал — 27 пациентов — не позволяет достоверно оценить результаты этой работы [6].

Японские ортопеды [7] на большем клиническом материале (65 пациентов с РА, 107 стоп) опубликовали результаты артропластики I–IV ПЛФС. Через 6 лет после этой операции ее результатами были удовлетворены лишь 75% больных, 25% — не удовлетворены из-за рецидивов hallux valgus и молоточкообразной деформации II–V пальцев [7].

Актуальной проблемой артродезирования I ПЛФС у больных РА является нестабильность этого сустава в результате отсутствия сращения суставных концов плюсневой кости и фаланги (по западной терминологии — nonunion).

Несостоятельность артродеза считается обычным осложнением при артродезировании I ПЛФС и постоянно отмечается ортопедами, занимающимися проблемой хирургического лечения стопы при многих заболеваниях, включая РА.

Приводим данные системного анализа 37 источников по несостоятельности артродезов у 2656 пациентов [8]. В эту группу вошли больные с hallux valgus (47,2%), ригидным I ПЛФС (32%), РА (11,5%), после ревизионной хирургии (9,3%). Артродез выполнялся с помощью компрессионных винтов, дорсальных металлических пластинок с винтами, компрессионных скобок. Несостоятельность артродеза отмечена у 5,4% из всех больных. По результатам этого анализа невозможно определить частоту несостоятельности артродезов при РА и других заболеваниях.

Другие авторы показали, что частота несостоятельности артродеза через 1 год 3 мес после оперативного лечения при РА выше, чем у пациентов с другими заболеваниями (соответственно 22,9 и 6,9%) [9]. По результатам этой работы можно предполагать, что РА является одним из факторов негативного влияния на процессы остеогенеза при остеосинтезе, однако другое, аналогичное по фактуре и дизайну, исследование свидетельствует, что у больных РА после артродезов I ПЛФС процент несостоятельных артродезов довольно низкий — 3,3 [10].

Можно предположить, что способ фиксации при артродезировании I ПЛФС может влиять на вероятность несо-

стоятельности артродеза. С целью снижения числа несостоятельных артродезов использовались интрамедуллярный титановый штифт и предельно ранняя ходьба оперированных больных в специальной обуви, однако доля несостоявшихся артродезов осталась на уровне 3,2% [11].

В своей работе мы применили дифференцированный способ фиксации I ПЛФС в зависимости от выраженности ОП плюсневой кости и проксимальной фаланги. При выраженном ОП компрессионные фиксаторы не всегда дают полноценную компрессию суставных концов артродезируемого сустава, в связи с чем их фиксация двумя перекрещивающимися спицами Киршнера в области ПЛФС и интраоссальной спицей Киршнера, проводимой по всей продольной оси I луча до лисфранкова сустава оказалась более эффективной.

В результате применения дифференцированной методики фиксации при артродезировании I ПЛФС несостоятельность артродеза отмечалась лишь в 3 оперированных стопах из 141, что составило 2,15%.

Последующая ревизионная хирургия с использованием спиц Киршера у 3 пациентов группы Б с несостоятельностью артродеза I ПЛФС оказалась эффективной.

Заключение

Высокая эффективность артродезирования I ПЛФС у больных РА с hallux valgus и соответственно низкий процент несостоятельности данной операции (2,15) достигнуты в результате применения дифференцированных способов фиксации артродеза. Отдаленные результаты по опроснику AOFAS через 2,3 года после операции соответствовали оценке «хорошо» в 97,8% случаев.

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. Amin A, Cullen N, Singh D. Rheumatoid forefoot reconstruction. *Acta Orthop Belg.* 2010 Jun;76(3):289–97.
2. Duan X, Yang L, Dai G, Peng X. Rheumatoid forefoot reconstruction with first metatarsophalangeal fusion and arthroplasty of lesser metatarsal heads. *Zhongguo Xiu Fu Chang Jia s Waike Za Zhi.* 2012 Apr;26(4):445–8.
3. Bhaviatti M, Sewell MD, Al-Hadithy N, et al. Joint preserving surgery for rheumatoid forefoot improves pain and correct deformity at midterm follow up. *Foot (Edinb).* 2012;22(2):81–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foot.2011.12.002>. Epub 2012 Jan 24.
4. Lauwerens JW, Schring JC. Rheumatoid forefoot patophysiology, evaluation and operative options. *Int Orthop.* 2013 Sep;37(9):17–9. DOI: 10.1007/s00264-013-2014-2. Epub 2013 Jul 26.
5. Rosenbaum D, Timte B, Schmiegell A, et al. First ray resection arthroplasty versus arthrodesis in the treatment of the rheumatoid foot. *Foot Ankle Int.* 2011 Jun;32(6):589–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.3113/FAI.2011.0589>.
6. Chao JC, Charlick D, Tocci S, Brodsky JW. Radiographic and clinical outcomes of joint — preserving procedures for hallux valgus in rheumatoid arthritis. *Foot Ankle Int.* 2013 Dec;34(12):1638–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1071100713500654>. Epub 2013 Aug 14.
7. Matsumoto F, Kadono Y, Nishino J, et al. Meedterm results of resection arthroplasty of forefoot deformity in patients with rheumatoid arthritis and the risk factors associated with patients dissatisfaction. *J Foot Ankle Surg.* 2014 Jan–Feb;53(1):41–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2013.09.014>. Epub 2013 Nov 14.
8. Roukis TS, Mousnier T, Augoyard M. Nonunion rate of first metatarsal — phalangeal Joint arthrodesis with crossed — titanium flexible intramedullary nails and static staple with immediate weight-bearing. *J Foot Ankle Surg.* 2012 Mar–Apr;51(2):191–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2011.10.041>. Epub 2011 Dec 6.
9. Ellington JK, Jones CP, Cohen BE, et al. Review of 107 Hallux MTP joint arthrodesis using done — shaped and Stainless — steel dorsal plate. *Foot Ankle Int.* 2010 May;31(5):385–90. DOI: 10.3113/FAL.2010.0385.
10. Dai H, Zhai WT, Wang LC, et al. Clinical result of forefoot correction by the first ray stabilization combined with resection of the lesser metatarsal head procedure for patient with rheumatoid arthritis. *Zhongguo Gu Shang.* 2012 Oct;25(10):821–4.
11. Roukis TB. Nonunion after arthrodesis of the first metatarsal-phalangeal joint: a systematic review. *J Foot Ankle Surg.* 2011;50(6):710–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2011.06.012>. Epub 2011 Aug 15.

Отечественный препарат гиалуроновой кислоты Русвиск: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза

Васькова Н.В., Лесняк О.М.

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия 620219 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Ural State Medicine University,
Yekaterinburg, Russia
3, Repina St.,
Yekaterinburg, 620219

Контакты: Надежда Владимировна Васькова;
vicom@ru66.ru

Contact: Nadezhda Vas'kova;
vicom@ru66.ru

Поступила 16.06.14

Цель — оценка ранней эффективности и безопасности внутрисуставной терапии гонартроза препаратом гиалуроновой кислоты Русвиск в сравнении с Остенилом.

Материал и методы. В рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование включено 50 пациентов с остеоартрозом коленного сустава II–III стадии, болями при движении >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексом Лекена от 4 до 12. Все пациенты получили курс из трех внутрисуставных инъекций препаратов гиалуроновой кислоты с интервалом в 7 дней: 25 больным вводился Русвиск (молекулярная масса 3500 кДа), 25 — Остенил (молекулярная масса 1200–1400 кДа). Через 1, 2, 3 нед после первого введения препарата регистрировалась динамика индекса WOMAC, боли при движении и в покое по ВАШ, выполнялась общая оценка эффективности терапии пациентом и врачом, а также оценка эффективности по критерию OMERACT-OARSI.

Результаты. Через 3 нед после первой инъекции отмечено достоверное снижение интенсивности боли при движении (в группе Русвиска на 69%, в группе Остенила на 55%) и суммарного индекса WOMAC (в группе Русвиска на 63%, в группе Остенила на 60%) при отсутствии межгрупповых различий. Достоверное снижение боли в покое наблюдалось только у пациентов группы Русвиска во время всех визитов. При общей оценке эффективности терапии пациентом преимущества отмечены у отечественного препарата, а при оценке врачом межгрупповых различий во время всех визитов не было. Ответ на терапию по критерию OMERACT-OARSI наблюдался у 88% пациентов в группе Русвиска и у 64% в группе Остенила. Кратковременную боль в месте инъекции испытывали 64% пациентов в группе Русвиска и 72% в группе Остенила.

Заключение. Внутрисуставная терапия препаратом гиалуроновой кислоты Русвиск по своему влиянию на выраженность боли и функциональные показатели у больных гонартрозом сопоставима с применением препарата Остенил.

Ключевые слова: остеоартроз; коленный сустав; гиалуроновая кислота.

Для ссылки: Васькова НВ, Лесняк ОМ. Отечественный препарат гиалуроновой кислоты Русвиск: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):538–544.

RUSVISK: DOMESTICALLY DEVELOPED PRODUCT OF HYALURONIC ACID:
ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY IN EARLY STAGES OF THE KNEE OSTEOARTHRITIS
Vas'kova N.V., Lesnyak O.M.

Objective: to compare the efficacy and safety of intra-articular therapy with Rusvisk (hyaluronic acid product) and Ostenil in early stages of knee osteoarthritis.

Subjects and methods. 50 patients with II–III stage of the knee osteoarthritis were included in the randomized double blinded controlled study. They had pain at movement of more than 40 mm by visual analogue scale (VAS) and Lequesne index of 4–12. All patients received a course of three intra-articular injections with products of hyaluronic acid at the interval of 7 days. Rusvisk (molecular weight 3500 kDa) was administered to 25 patients, whereas other 25 received Ostenil (molecular weight 1200–1400 kDa). In 1, 2, 3 weeks after the first injection following criteria were registered: changes of WOMAC index, pain at movement and at rest by VAS, general assessment of therapy efficacy by doctor and patient, assessment of efficacy according to OMERACT-OARSI.

Results. In three weeks after the first injection a significant decrease of pain at movement (by 69% in Rusvisk group and by 55% in Ostenil group) and of WOMAC index (by 63% in Rusvisk group and by 60% in Ostenil group) was achieved in both groups without any differences between them. Significant decrease of pain at rest was observed at all visits only in Rusvisk group. When assessing the general efficacy, patients found more advantages in the domestic product, whereas the therapist did not see the differences between groups. Response to the therapy by OMERACT-OARSI criteria was observed in 88% of patients in Rusvisk group and in 64% in Ostenil group. Short-term pain in the site of injection was mentioned by 64% of patients from Rusvisk group and by 72% from Ostenil group.

Conclusion. Intra-articular therapy with the products of hyaluronic acid «Rusvisk», «Ostenil» provides comparable decrease of pain and improvement of functional parameters in patients with knee osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis; the knee; hyaluronic acid.

Reference: Vas'kova NV, Lesnyak OM. Rusvisk: domestically developed product of hyaluronic acid Assessment of efficacy and safety in early stages of knee osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):538–544.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-538-544>

Патология опорно-двигательного аппарата является одной из наиболее актуальных и значимых проблем современной медицины в связи с неуклонным ростом заболеваемости, негативным влиянием на качество жизни, высоким процентом инвалидизации [1]. Лидирующее положение среди заболеваний суставов занимает остеоартроз (ОА) крупных суставов. Результаты многоцентровой национальной программы «Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний» показали, что распространенность ОА в российской популяции составляет 13,3 тыс. на 100 тыс. взрослого населения. При этом ОА крупных (коленных и/или тазобедренных) суставов встречается наиболее часто (68% всех случаев ОА) [2].

Современная терапия ОА включает как немедикаментозные, так и медикаментозные методы [3]. К немедикаментозным методам с высоким уровнем доказанности относят обучающие программы, физические упражнения, программы по снижению массы тела. Медикаментозная терапия ОА включает широкий спектр средств, обладающих симптом-модифицирующим действием, различающихся по времени наступления эффекта и степени его выраженности, а также по способу введения.

Среди медикаментов локального действия в последние годы широкое применение получили препараты гиалуроновой кислоты (ГЛК). Введенная в коленный сустав ГЛК не только уменьшает ударное воздействие при механических нагрузках, улучшая вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, но и оказывает анальгетический и противовоспалительный эффект за счет влияния на болевые рецепторы и выработку провоспалительных цитокинов [4]. Группа препаратов ГЛК для внутрисуставного введения насчитывает более двадцати наименований и постоянно увеличивается. В зависимости от типа ГЛК выделяют препараты с линейной структурой молекулы (молекулярная масса от 500 до 5000 кДа) и с поперечно-сшитыми молекулами ГЛК (молекулярная масса 6000–7000 кДа) [5]. Кроме того, препараты различаются концентрацией, количеством инъекций на курс.

До настоящего времени не существует доказательств структурно-модифицирующего действия ГЛК, и ее введение рекомендовано при ОА коленного сустава в качестве симптоматической терапии. Ведущие международные организации ревматологов: Европейская антиревматическая лига (EULAR, 2003), Американская коллегия ревматологов (ACR, 2012), Международное общество по изучению остеоартрита (OARSI, 2014) — одобряют использование такой терапии, хотя дают противоречивые заключения о ее эффективности [6–8]. Вместе с тем ряд публикаций последних лет, включавших систематические обзоры и оригинальные исследования, подтверждают высокую эффективность данной терапии, которая обеспечивала уменьшение боли и улучшение функционального статуса больных гонартрозом [9, 10]. Были показаны более высокая клиническая эффективность ГЛК по сравнению с плацебо и большая продолжительность эффекта по сравнению с инъекциями глюкокортикоидов (ГК), хотя последние выигрывают по скорости получения эффекта [11]. Большинство работ демонстрируют статистически значимое улучшение, длящееся от 4 до 13 нед после первой инъекции, длительность эффекта, по разным дан-

ными, может достигать одного года [11, 12]. Некоторые исследователи указывают на улучшение уже после первого введения препарата [13]. Исходя из анализа имеющихся данных, а также принимая во внимание недостаточное количество прямых сравнительных испытаний среди препаратов ГЛК с линейной структурой, в том числе отечественного производства, актуальными являются новые исследования в этой области.

Целью данной работы явилось изучение ранней эффективности и безопасности внутрисуставной терапии гонартроза отечественным препаратом ГЛК Русвиск в сравнении с зарубежным препаратом ГЛК.

Материал и методы

Исследование проведено на базе областного ревматологического центра Свердловской областной клинической больницы (СОКБ №1; зав. центром — к.м.н. Л.П. Евстигнеева, главный врач — д.м.н., профессор Ф.И. Бадаев) и городского ревматологического центра Городской клинической больницы № 40 (ГКБ №40) Екатеринбурга (зав. центром — д.м.н. Т.А. Попова, главный врач — А.И. Прутков). Проведено сравнительное изучение эффективности двух препаратов ГЛК с линейной структурой. Отечественный препарат Русвиск (ООО «Русвиск») содержит гиалуронат натрия с молекулярной массой 3500 кДа в концентрации 1,6% в шприце объемом 2 мл. В 2009 г. были проведены регистрационные испытания препарата на базе ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации (заключение № 034-09/09 от 25.09.2009 г.) и ЦКБ РАН (протокол №138а от 24.07.2009 г.). Русвиск зарегистрирован и разрешен к применению на территории Российской Федерации в 2009 г. (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07890, сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ22.В01624, ТУ 9398-001-61651289–2009). В качестве препарата сравнения был выбран Остенил (фирма Chemedica, Германия), содержащий гиалуронат натрия с молекулярной массой 1200–1400 кДа в концентрации 1% в шприце объемом 2 мл. В ряде неконтролируемых исследований по оценке его эффективности показано значительное уменьшение боли и улучшение функции у пациентов с ОА коленного сустава [14, 15]. Несмотря на разную молекулярную массу, оба анализируемых препарата имеют линейный тип строения молекулы ГЛК и одинаковый режим введения согласно инструкциям производителей: курс лечения для каждого из них состоит из 3–5 инъекций с недельным интервалом. В одном из исследований Остенила сравнивались разные схемы введения (3- и 5-кратное). Наблюдалось достоверное снижение суммарного индекса WOMAC и его подшкал после первой инъекции, продолжавшееся до 9 мес наблюдения в обеих группах. При этом достоверных различий в степени и продолжительности эффекта между группами не было [14]. Учитывая эти данные, для своего исследования мы выбрали трехкратный режим введения препаратов.

Дизайн исследования — рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование в параллельных группах с активным контролем. В исследование включено 50 амбулаторных пациентов с ОА коленного сустава.

Критерии включения:

1. Наличие ОА коленного сустава, соответствующего классификационным критериям ACR [16], II или III стадии болезни по Келлгрону–Лоуренсу [17].

2. Возраст от 45 до 75 лет.
3. Преимущественное поражение одного из суставов.
4. Наличие боли в целевом суставе при ходьбе 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).
5. Индекс Лекена от 4 до 12.
6. Способность и желание пациента дать письменное информированное согласие и выполнять требования протокола.

Критерии исключения:

1. ОА коленного сустава I или IV стадии по Келлгрессу—Лоуренсу.
2. Наличие у пациента помимо ОА коленного сустава другого ревматического воспалительного, в том числе аутоиммунного, заболевания (например, подагры, псориатического артрита, серонегативного спондилоартрита, системной красной волчанки, склеродермии, воспалительной миопатии и др.) или указание на подобные заболевания в анамнезе.
3. Посттравматический ОА (учитывались анамнестические данные, протоколы магнитно-резонансной томографии, если они имелись).
4. Гнойный артрит коленного сустава в анамнезе.
5. Реактивный синовит (выпот) коленного сустава на момент включения в исследование.
6. Нестабильность целевого сустава.
7. Наличие признаков активного воспалительного заболевания кожи в месте введения или в непосредственной близости от места введения препарата.
8. Внутрисуставное введение в коленные суставы ГК в течение 3 мес, предшествовавших включению в исследование.
9. Физиотерапевтическое лечение в течение последнего месяца, предшествовавшего включению в исследование.
10. Предшествующее внутрисуставное введение препаратов ГЛК любой кратности в течение любого периода времени.
11. Беременность или лактация.
12. Наличие выраженной патологии сердца (класс III и IV по классификации NYHA) по данным медицинской документации.
13. Наличие тяжелой хронической обструктивной болезни легких по данным медицинской документации.
14. Клинические признаки выраженного неконтролируемого сопутствующего заболевания, например расстройства нервной системы, почек, печени, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта.
15. Наличие заболевания, при обострениях которого, как правило, назначаются ГК (например, бронхиальная астма, рассеянный склероз).
16. Данные из медицинской документации, свидетельствующие об активной инфекции любого типа, в том числе туберкулезной (за исключением грибковых инфекций ногтевого ложа).
17. Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м².
18. Прием антикоагулянтов.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике СОКБ №1. После подписания информированного согласия все пациенты были рандомизированы в две группы: 25 больных основной группы получили курс из трех внутрисуставных инъекций препарата Русвиск, 25 больных контрольной группы — курс из трех внутрисуставных инъекций препарата Остенил, обе группы получали инъекции

с интервалом в 7 дней. Ни пациент, ни врач, оценивающий эффективность лечения, не знали, какой именно препарат применялся в каждом конкретном случае. Однако врачу, который выполнял внутрисуставные инъекции, эта информация была доступна.

Оценку краткосрочной эффективности проводили через 1, 2, 3 нед после первого введения препарата. Отдаленные результаты оценивались через 6, 10 и 22 нед после окончания курса лечения (в данной работе не представлены).

Первые три визита проводились с интервалом 7 дней и совпадали с днями инъекций. Во время каждого визита перед введением препарата осуществлялись сбор жалоб, оценка объективного статуса, анкетирование пациентов, а также оценка эффективности и безопасности терапии (во время второго и третьего визитов). Четвертый визит проводился через неделю после последней инъекции и состоял из сбора жалоб, объективного осмотра, анкетирования и оценки эффективности и безопасности терапии.

Основным показателем эффективности была динамика боли при движении по ВАШ. Дополнительными критериями эффективности были динамика индекса WOMAC [18], боли в покое по ВАШ, общая оценка эффективности терапии пациентом и врачом (как «значительное улучшение», «улучшение», «без эффекта», «ухудшение» или «затрудняюсь ответить»), а также критерий ответа на терапию OMERACT-OARSI [19] (статусу ответившего на лечение соответствует улучшение показателей боли или функции на $\geq 50\%$ или ≥ 20 мм по ВАШ, или улучшение на 20% или 10 мм по ВАШ двух из трех следующих показателей: боль, функция, общая оценка состояния пациентом).

Безопасность лечения оценивали при расспросе и клиническом осмотре пациентов во время каждого визита (жалобы, объективный статус, локальные изменения в области инъекции).

Для оценки эффективности и безопасности были определены две популяции больных: per protocol (PP) и intention-to-treat (ITT). К четвертому визиту в исследовании осталось 49 пациентов. Одна пациентка в группе Русвиска досрочно завершила исследование из-за нежелательной реакции (клинически значимый синовит после первой инъекции). Статистической обработке подверглись данные популяции PP.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 8.0. Применялись методы статистики для непараметрического типа данных. Результаты представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование проводилось при финансовой поддержке ООО «Русвиск» (Россия). Оба препарата были предоставлены указанной компанией.

Результаты

Обе группы больных исходно были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, длительности заболевания, показателям тяжести патологического процесса (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в исследовании приняли участие преимущественно женщины в возрасте около 60 лет с избыточной массой тела. Преобладали больные со II стадией ОА и с выраженной степенью тяжести заболевания по

Таблица 1 Характеристика пациентов

Показатели	Группа		p
	Русвиск (n=25)	Остенил (n=25)	
Пол*:			
женщины	22 (88)	23 (92)	0,63
мужчины	3 (12)	2 (8)	
Возраст, годы**	64 [59,5; 66,5]	63 [58,5; 66]	0,75
ИМТ, кг/м ² **	28,8 [27,9; 33,1]	30,9 [28,3; 33,1]	0,49
Длительность заболевания, годы**	5 [2; 10]	5 [2; 9]	0,9
Стадия гонартроза*:			
II	14 (56)	17 (68)	0,38
III	11 (44)	8 (32)	
Индекс Лекена, баллы**	10 [9; 12]	10 [8; 12]	0,5
Интенсивность боли в покое по ВАШ, мм**	33 [16,5; 49,5]	20 [10; 26]	0,08
Интенсивность боли при движении по ВАШ, мм**	52 [46,5; 65]	56 [47; 72]	0,53
Суммарный индекс WOMAC, мм**	110,9 [88,2; 147,4]	115,6 [77,8; 136,7]	0,8
Шкала боли WOMAC, мм**	178 [141; 220]	171 [125; 215]	0,68
Шкала скованности WOMAC, мм**	92 [60; 109]	69 [48; 112]	0,69
Шкала функции WOMAC, мм**	584 [486; 839]	635 [459; 734]	0,99

Примечание. * – число пациентов (доля от общей численности группы %); ** – результаты представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

индексу Лекена (в среднем 10 баллов). Несколько интенсивнее, но статистически незначимо, была боль в покое в группе Русвиска ($p=0,08$).

На фоне лечения интенсивность боли при движении снизилась ко второму визиту в группе Русвиска на 17%, а в группе Остенила – на 21%, к третьему визиту – на 43 и 39%, к четвертому визиту – на 69 и 55% соответственно по сравнению с состоянием до начала лечения, продемонстрировав статистически значимое улучшение во время всех визитов внутри каждой группы (табл. 2).

Межгрупповых различий на протяжении периода наблюдения не было. Однако достоверное уменьшение боли в покое наблюдалось только у пациентов группы Русвиска (см. табл. 2). Ко второму визиту боль в покое в группе Русвиска уменьшилась на 48%, а в группе Остенила увеличилась на 10%. В последующем в обеих группах отмечено ее снижение – во время третьего визита на 76 и 35%, четвертого – на 74 и 55% соответственно.

В обеих группах отмечалась положительная динамика индекса WOMAC (табл. 3).

Он снизился к четвертому визиту на 63% в группе Русвиска и на 60% в группе Остенила, продемонстрировав статистически значимое улучшение во время всех визитов

наблюдения внутри каждой группы. Достоверных различий между группами не обнаружено. К четвертому визиту для шкалы «Боль» снижение составило 67,5% в группе Русвиска и 62% в группе Остенила, для шкалы «Скованность» – 67,3 и 55,1%, а для шкалы «Функция» – 56 и 59,1% соответственно. Для шкалы «Функция» WOMAC в группе Русвиска статистически значимое улучшение отмечалось начиная с третьего визита, а по шкалам «Боль» и «Скованность» – со второго. В группе Остенила достоверная положительная динамика наблюдалась по всем шкалам, начиная со второго визита.

Анализ эффективности терапии по критерию OMERACT-OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию в обеих группах: во время четвертого (последнего) визита он составил 88 в группе Русвиска и 64 в группе Остенила ($p=0,1$).

По оценке пациентом эффективности терапии во время второго визита группы не различались: ответ «значительное улучшение» и «улучшение» дали 12 (48%) больных в группе Русвиска и 11 (44%) в группе Остенила ($p=0,28$). Во время третьего визита количество подобных ответов в группе Русвиска выросло до 20 (83,3%), что было статистически значимо выше, чем в группе Остенила –

Таблица 2 Динамика боли по ВАШ (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Боль	Визит	Группа Русвиска	p*	Группа Остенила	p*	p**
При движении	1-й	52 [46,5; 65]	–	56 [47; 72]	–	0,52
	2-й	43 [26; 51,5]	<0,005	44 [22,5; 64,5]	<0,005	0,52
	3-й	27 [9,2; 46]	<0,005	34 [13; 51]	<0,005	0,35
	4-й	16 [7,2; 36,7]	<0,005	25 [7; 41,5]	<0,005	0,59
В покое	1-й	33 [16,5; 49,5]	–	20 [10; 26]	–	0,08
	2-й	17 [10,5; 39]	0,03	22 [7; 38,5]	0,41	0,93
	3-й	8 [4,2; 8,5]	<0,005	13 [3,5; 32]	0,4	0,65
	4-й	8,5 [3; 26,5]	<0,005	9 [3; 26,5]	0,15	0,58

Примечание. * – статистическая значимость изменения показателя внутри группы по сравнению с исходным значением; ** – статистическая значимость различий между группами (здесь и в табл. 3).

Таблица 3 Сравнительная динамика индекса WOMACK, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Подшкалы WOMAC	Визит	Группа Русвиска	p*	Группа Остенила	p*	p**
Боль	1-й	178 [137; 220]	–	171 [122; 223]	–	0,68
	2-й	126 [93; 214]	0,008	157 [91; 204]	0,03	0,84
	3-й	73 [32; 166]	<0,005	110 [49; 192]	<0,005	0,28
	4-й	58 [21; 135]	<0,005	65 [31; 150]	<0,005	0,44
Скованность	1-й	92 [52; 111]	–	69 [46; 116]	–	0,69
	2-й	59 [28; 110]	0,039	46 [36; 93]	0,047	0,81
	3-й	39 [23; 82]	<0,005	38 [17; 107]	0,01	0,91
	4-й	30 [11; 61]	<0,005	31 [14; 65]	<0,005	0,89
Функция	1-й	584 [482; 863]	–	635 [456; 774]	–	0,99
	2-й	508 [344; 773]	0,078	544 [348; 732]	0,007	0,97
	3-й	349 [144; 646]	<0,005	397 [187; 795]	<0,005	0,43
	4-й	257 [118; 493]	<0,005	260 [145; 741]	<0,005	0,58
Суммарный балл	1-й	111 [88; 147]	–	115 [78; 137]	–	0,8
	2-й	86 [51; 124]	0,018	89 [56; 127]	0,008	0,97
	3-й	55 [26; 107]	<0,005	68 [30; 138]	<0,005	0,58
	4-й	41 [15; 79]	<0,005	46 [24; 102]	<0,005	0,53

12 (48%; $p=0,003$). При четвертом визите 21 (87,5%) пациент в группе Русвиска и 14 (56%) пациентов в группе Остенила оценили эффект от лечения как «значительное улучшение» и «улучшение» ($p=0,06$). Во время третьего визита в группе Русвиска ответы «без эффекта» и «затрудняюсь ответить» получены от 4 (17%), в группе Остенила — от 12 (48%), а при четвертом визите — от 2 (8%) и от 11 (44%) пациентов соответственно. По одному пациенту в каждой группе дали ответ «ухудшение»: во время третьего визита в группе Остенила и четвертого визита в группе Русвиска. При оценке врачом эффективности терапии доля ответов «значительное улучшение» и «улучшение» составила 36% в группе Русвиска и 36% в группе Остенила во время второго, 62,5 и 44% — третьего, 82,5 и 56% — четвертого визитов соответственно. Хотя в целом, как и при оценке пациентами, доля врачей, отметивших эффективность лечения, была несколько выше в группе Русвиска, статистически значимых межгрупповых различий при оценке врачом во время всех визитов не было выявлено.

Переносимость терапии была удовлетворительной и не различалась между группами. Доля пациентов с одной или более нежелательной реакцией составила в группе Русвиска 64% и в группе Остенила — 72%. В большинстве случаев больные испытывали незначительную боль в месте инъекции — 13 (52%) пациентов, получивших Русвиск, и 17 (68%) пациентов, получивших Остенил ($p=0,24$). Боль длилась до 24 ч после введения препарата у 8 пациентов в группе Русвиска и у 9 в группе Остенила, от 24 ч до 6 сут — у 5 и 8 пациентов соответственно. Отечность и ощущение распирания в суставе после инъекции отметили 6 (24%) больных в группе Русвиска и 3 (12%) больных в группе Остенила ($p=0,26$). Небольшое количество синовиальной жидкости (до 5 мл) при повторных инъекциях получено у 5 (20%) больных в группе Русвиска и у 2 (8%) больных в группе Остенила ($p=0,22$). У одной пациентки в группе Русвиска перед второй инъекцией получено 16 мл синовиальной жидкости при отсутствии субъективных ощущений, что было расценено как нежелательная реакция, связанная с лечением, и больная была из исследования.

Обсуждение

В современных экономических условиях, когда обеспечение лекарственными средствами населения недостаточно эффективно, а работа отечественной фармацевтической промышленности не может решить в полной мере стоящих перед ней задач, правительство Российской Федерации признало приоритетным развитие и поддержку отечественной фармацевтики (Постановление Правительства РФ от 17 февраля 2011 г. № 91 «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»). В связи с этим актуальным является проведение исследований эффективности и внедрения в медицинскую практику препаратов российских производителей.

Проведенное нами рандомизированное двойное слепое исследование отечественного препарата Русвиск показало, что он сопоставим по эффективности с широко используемым зарубежным препаратом Остенил с аналогичной линейной структурой молекулы ГЛК. Боль при движении статистически значимо уменьшилась в обеих группах начиная с первой недели, и эффективность лечения нарастала вплоть до окончания курса терапии. Внутрисуставные инъекции Русвиска и Остенила оказали также положительное влияние на индекс WOMAC и его подшкалы. Подобное исследование было проведено ранее Р.В. Lee и соавт. [20], которые сравнивали два продукта ГЛК (Nuguan Plus, молекулярная масса 3000 кДа, трехкратное введение, и Hual, молекулярная масса 750 кДа, пятикратное введение) на протяжении 12-недельного периода наблюдения. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность, которая оценивалась по динамике боли при движении и индекса WOMAC через 1, 6 и 12 нед после последней инъекции. Было показано, что низкомолекулярный препарат Hual, вводимый пятикратно, и высокомолекулярный препарат Nuguan Plus, вводимый трехкратно, одинаково эффективны для лечения пациентов с ОА коленных суставов, но преимущества последнего состоят в меньшей кратности введения. В нашем исследовании

оба анализируемых препарата при трехкратном введении показали высокую эффективность.

В 2011 г. А.С. Михайлова и соавт. [21] продемонстрировали достоверное уменьшение боли как при движении, так и в покое на фоне лечения препаратами Синокрот форте (молекулярная масса 2100 кДа, трехкратное введение) и Ферматрон (молекулярная масса 1100–1400 кДа, пятикратное введение) с тенденцией к большему анальгетическому эффекту при использовании препарата с меньшей молекулярной массой. Напротив, в нашем исследовании достоверное снижение боли в покое отмечалось только в группе, получившей Русвиск, имеющий большую молекулярную массу, чем Остенил. Это может быть связано с тем, что ГЛК с высокой молекулярной массой оказывает больший противовоспалительный эффект за счет абсорбции на своих молекулах медиаторов воспаления, тем самым в большей степени снижая боль в покое, одним из механизмов развития которой является воспаление [22].

Эффективность обоих препаратов была подтверждена по критерию OMERACT-OARSI — доля ответивших на терапию составила 88% в группе Русвиска и 64% в группе Остенила.

Существенное клиническое улучшение в нашем исследовании отмечено уже после первой инъекции препаратов ГЛК. Аналогичные результаты продемонстрировали T.L. Huang и соавт. [13] в 2011 г. При сравнении препарата ГЛК Гиалган с плацебо уменьшение боли по ВАШ в основной группе отмечалось после первой инъекции, достигнув статистической значимости, в отличие от группы плацебо, к 5-й неделе.

Переносимость терапии была удовлетворительной. Хотя в обеих группах отмечалась высокая частота неблагоприятных реакций (в группе Русвиска 64% и в группе Остенила 72%), большую часть из них составляла кратковременная боль в месте инъекции. Не было зарегистрировано ни одной серьезной неблагоприятной реакции, связанной с лечением. Одна пациентка в группе Русвиска, у которой после первой инъекции выявлен бессимптомный синовит, была выведена из исследования, так как наличие внутрисуставного выпота является противопоказанием для применения препаратов ГЛК. В работе R.V. Lee и соавт. [20] сообщалось о 34% случаев боли в месте инъекции в группе, получившей Hyal, и 31% в группе, получившей Hyugan Plus. Кроме того, было зарегистрировано по одному случаю миалгии, крапивницы, зуда в месте инъекции в каждой группе, один случай боли в икроножной мышце и один случай контактного дерматита в группе Hyal.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):91–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.2.91>.
2. Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. Научно-практическая ревматология. 2009;(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TYu, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology*

Таким образом, на фоне лечения отечественным препаратом ГЛК Русвиск при краткосрочном наблюдении отмечено уменьшение боли и улучшение функции коленных суставов, сопоставимое с эффектом Остенила. Терапия обоими препаратами имеет удовлетворительный профиль безопасности. Вместе с тем отмечена большая удовлетворенность пациентов проведенным лечением при использовании Русвиска по сравнению с Остенилом.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Изучение эффективности и безопасности вязкоэластичного эндопротеза синовиальной жидкости “Русвиск” производства ООО “Русвиск” (Россия) в лечении остеоартрита коленных суставов», утвержденной ученым советом ГОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Спонсоры

Спонсором исследования являлась фармацевтическая компания ООО «Русвиск» (Россия). Спонсор обеспечил работу исполнителя (предоставил препараты), но не принимал участия в научных исследованиях и не принимал 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.

Авторы не получали гонорар за исследование и лекции по теме исследования.

Благодарности

Предварительные результаты исследования были представлены в виде стендового и устного докладов, опубликованы в виде тезисов на Конгрессе по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (18–20.11.2013, Москва, а также опубликованы в виде тезисов на Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям костно-мышечной системы (02–05.04.2014, Севилья, Испания) и II Евразийском конгрессе ревматологов (21–23.05.2014, Москва).

Авторы благодарят ревматологов областного ревматологического центра СОКБ №1 и городского ревматологического центра ГКБ №40 г. Екатеринбурга И.Г. Ивашову, Н.М. Кузнецову, Е.Ю. Ган, Е.В. Зубареву за помощь в осуществлении внутрисуставного введения препаратов.

Science and Practice. 2009;(1):11–7. (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>.

3. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1905–15. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9%3C1905::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9%3C1905::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-P).
4. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):54–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar623>. Epub 2003 Jan 14.

5. Rinaudo M. Properties and degradation of selected polysaccharides. *Corros Eng Sci Technol*. 2007;(42):324–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/174327807X238945>.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR Recommendations, 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1145–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011742>.
7. Hochberg MC, Altman RD, April KT; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21596>.
8. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–88. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
9. Abate M, Salini V. Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritis: What is New. In: *Osteoarthritis-Diagnosis, Treatment and Surgery*. InTech; 2012; 101–22. Available from: http://cdn.intechopen.com/pdfs/30684/InTech-Hyaluronic_acid_in_the_treatment_of_osteoarthritis_what_is_new.pdf
10. Cianflocco AJ. Viscosupplementation in patients with osteoarthritis of the knee. *Postgrad Med*. 2013;125(1):97–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2618>.
11. Bellamy N, Campbell J, Robinson V. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD005321.
12. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.014>.
13. Huang TL, Chang CC, Lee CH, et al. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;(12):221. DOI: 10.1186/1471-2474-12-221.
14. Беленький АГ, Денисов ЛН, Панасюк ЕЮ. Препарат гиалуроновой кислоты «Остенил» для лечения гонартроза. Результаты многоцентрового рандомизированного маскированного годичного исследования. Научно-практическая ревматология. 2005;(6):49–52. [Belen'kii AG, Denisov LN, Panasyuk EYu. Hyaluronic acid preparation «Ostenil» for treatment of a gonartroz. Results of the multicenter randomized masked year research. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(6):49–52. (In Russ.)]
15. Меньшикова ИВ, Маколкин ИЮ, Сугурова ИЮ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты для локальной внутрисуставной терапии остеоартроза коленного сустава. Терапевтический архив. 2007;79(5):31–5. [Men'shikova IV, Makolkin IYu, Sugurova IYu. Hyaluronic acid drugs in local intra-articular therapy of knee joint osteoarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007;79(5):31–5. (In Russ.)]
16. Altman R. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1991;22 Suppl 27:10–2.
17. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.16.4.494>.
18. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833–40.
19. Pham T, Heijde DVD, Lassere M. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: the OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1648–54.
20. Lee PB, Kim YC, Lim YJ. Comparison between high and low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patient: open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Int Med Res*. 2006;34(1):77–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323000603400110>.
21. Михайлова АС, Теплякова ОВ, Соколова ЛА. Влияние локальной терапии гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы на динамику альгофункциональных индексов. Фарматека. 2011;(19):74–8. [Mikhailova AS, Teplyakova OV, Sokolova LA. Effect of local therapy of gonarthrosis by hyaluronic acid preparations of various molecular weights on dynamics of algofunctional measures. *Farmateka*. 2011;(19):74–8. (In Russ.)]
22. Moskowitz RW, Kelly MA, Lewallen DG. Understanding osteoarthritis of the knee-causes and effects. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2004;33(2 Suppl):5–9.

Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите

Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.

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

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

Контакты: Екатерина
Валерьевна
Супоницкая;
ekaterina.s@mtu-net.ru

Contact: Ekaterina
Suponitskaya;
ekaterina.s@mtu-net.ru

Поступила 26.06.14



Е.Л. Супоницкая –
младший научный сотрудник
лаборатории клинической
иммунологии и молекулярной
биологии ревматических
заболеваний ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Е.Н. Александрова –
заведующая клинической
лабораторией иммунологии
и молекулярной биологии
ревматических заболеваний
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук



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

Рассматриваются механизмы действия цитокинов BAFF/BLyS и APRIL при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, зависимость клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) от уровней этих цитокинов, влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на уровень BAFF/BLyS и APRIL при РА и СКВ.

Ключевые слова: BAFF/BLyS; APRIL; ревматоидный артрит; системная красная волчанка; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545–552.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BAFF/BLyS AND APRIL IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS Suponitskaya E.V., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L.

The present work is devoted to mechanisms of action of cytokines BAFF/BLyS and APRIL in immune inflammatory rheumatic diseases; correlation between the level of this cytokines and activity of rheumatic arthritis and systemic lupus erythematosus (SLE); impact of the biologic agents on the level of BAFF/BLyS and APRIL at RA and SLE.

Key words: BAFF/BLyS; APRIL; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; genetically engineered biologic drugs.

Reference: Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):545–552.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-545-552>

В последние годы значительно возрос интерес к изучению механизмов активации В-клеток при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА) и других иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [1, 2]. Важными факторами, контролирующими рост, выживание и дифференцировку аутореактивных В-клеток, являются два цитокина, относящихся к семейству фактора не-

роза опухоли α (ФНО α): BAFF (B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор), называемый также BLyS (B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор), и APRIL (a proliferation-inducing ligand – индуцирующий пролиферацию лиганд) [3]. Рецепторами для них служат BCMA (B-cell maturation antigen – В-клеточный антиген созревания), TACI (transmembrane activator and calcium-modulating

cyclophilin ligand interactor — трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина) и BAFF-R (рецептор BAFF, BR3), которые экспрессируются на мембране В-клеток, плазматических клеток и отдельных субпопуляций Т-клеток (BAFF-R) [4]. BAFF и APRIL продуцируются стромальными клетками лимфоидных органов, миелоидными клетками (моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками) и остеокластами [5, 6].

BAFF существует в двух формах: связанной с мембраной и свободной растворимой [7]. Связанная форма BAFF экспрессируется на поверхности большого количества иммунных клеток (моноциты, активированные макрофаги, Т-клетки, дендритные клетки), причем его экспрессия и секреция могут усиливаться за счет активности провоспалительных цитокинов [8]. После отделения от мембраны BAFF переходит в свободную форму и становится растворимым тримером, служащим лигандом для трех рецепторов (BCMA, TACI и BR3). BAFF является единственным лигандом для BR3, в то время как TACI и BCMA могут связываться не только с BAFF, но и с APRIL. Взаимодействие лиганда с рецептором различается по степени аффинности: BAFF сильнее связывается с BR3, чем с BCMA или TACI.

По данным исследований *in vitro*, BAFF является сильным костимулятором активации В-клеток, индуцирующим пролиферацию, дифференцировку, выживание плазматических клеток и переключение синтеза IgG [7]. Результаты исследований на животных моделях показали, что увеличение экспрессии BAFF может приводить к системному аутоиммунному заболеванию. У BAFF-трансгенных мышей развиваются тяжелая В-клеточная гиперплазия и люпус-подобное заболевание, характеризующееся наличием аутоантител к ядерным антигенам и отложением иммунных комплексов в почках [9, 10]. Кроме того, на двух мышиных моделях СКВ (MRL/lpr/lpr и NZB/W F1) был выявлен повышенный уровень BAFF, который коррелировал с аутоиммунным поражением почек, причем лечение с помощью растворимых рецепторов BAFF существенно улучшало выживание «люпус-мышей» [11].

В отличие от BAFF, эффекты которого хорошо известны, потенциальная роль APRIL в патогенезе ИВРЗ представляется менее значимой и ясной. Ранее сообщалось, что APRIL может являться стимулятором В-клеток *in vitro* [12], что позволяет предположить его участие в механизмах активации В-лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях, в частности РА [13]. Действительно, высокий уровень APRIL обнаружен в синовиальной жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [14], а одновременная блокада BLyS и APRIL с помощью TACI-Ig уменьшает прогрессирование и активность коллаген-индуцированного артрита — наиболее частой мышинной модели РА у человека [11, 15]. Вместе с тем L. Fernandez и соавт. [16] продемонстрировали, что APRIL обладает способностью подавлять продукцию коллаген-специфических антител, отложение иммунных комплексов и активацию тучных клеток в суставах у трансгенных по данному цитокину мышей, сдерживая развитие коллаген-индуцированного артрита. По данным С.О. Jacob и соавт. [17], APRIL не оказывал существенного влияния на патогенез СКВ: у мышей с дефицитом APRIL (NZM2338. April-/-) и у дикого типа мышей (WT

NZM2338) клинические проявления заболевания были похожими. У мышей с одновременным дефицитом APRIL и BAFF (NZM2338. Baff-/-April-/-) наблюдалось более выраженное уменьшение количества плазмочитов костного мозга, уровней антихроматиновых антител и антител к двуспиральной (дс) ДНК в крови, чем у мышей, не имеющих гена *Baff* (NZM2338. Baff-/-), однако тяжесть поражения почек была одинаковой в обеих когортах животных. По мнению авторов, комбинированное подавление APRIL и BAFF с помощью TACI-Ig сопровождается усилением иммуносупрессии без повышения терапевтической эффективности препарата.

BAFF при СКВ и РА

Показано увеличение концентрации BAFF в сыворотке крови при СКВ, РА, болезни Шегрена (БШ), АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА — анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела) и в синовиальной жидкости при РА [14, 18–30], которое в ряде случаев коррелирует с уровнем циркулирующих аутоантител [22, 23]. Полагают, что гиперпродукция BAFF может стимулировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток [5].

По данным литературы, повышенный уровень BAFF выявляется у 30–50% больных СКВ [21, 26, 27] и 10–20% больных РА [20, 26, 28].

В исследовании A. Becker-Merok и соавт. [26] в группе больных СКВ (n=42) повышенный уровень BAFF выявлялся у 57,1% пациентов, а в группе больных РА (n=60) — у 10% (p<0,01). У больных СКВ медиана сывороточной концентрации BAFF (2,7 нг/мл) была выше, чем у больных РА (1,35 нг/мл) и доноров контрольной группы (p<0,001), а уровень BAFF у больных РА и доноров достоверно не различался. В группе СКВ (90% женщин, средний возраст 45,1 года, средняя длительность болезни 9,8 года) обнаружена прямая корреляция уровня BAFF со SLEDAI (Rs=0,33, p=0,03) и концентрацией С-реактивного белка (СРБ; Rs=0,31, p=0,05). При наличии у пациентов антител к Sm и RNP уровень BAFF был выше, чем у серонегативных по этим антителам пациентов (8,6 и 2,3 нг/мл, p=0,01; 6,6 и 2,3 нг/мл, p=0,02 соответственно), но не различался у пациентов, серонегативных и серопозитивных по антителам к дсДНК, SSA и антифосфолипидным антителам. Таким образом, гиперпродукция BAFF ассоциируется с увеличением выработки антинуклеарных антител и повышением активности СКВ. Тем не менее в данной работе уровень BAFF не коррелировал с титрами антител к дсДНК, что расходится с результатами других авторов [21, 28]. В группе РА (длительность болезни 6,5 мес, средний возраст 67 лет, 65% женщин) выявлена слабая взаимосвязь уровня BAFF с концентрацией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; Rs=0,27, p=0,09), но не с клиническими и лабораторными признаками и активностью заболевания (СОЭ, уровнем СРБ, числом припухших суставов). При этом средний уровень BAFF не различался у серопозитивных и серонегативных по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП пациентов [26].

Исследование W. Stohl и соавт. [21] включало 68 пациентов с активной СКВ (SLEDAI — медиана 11 [0; 38]) и 20 здоровых доноров, которым в течение года проводилось динамическое измерение сывороточной концен-

трации BLyS, уровня мПНК BLyS в цельной крови и мембранной экспрессии BLyS на мононуклеарных клетках периферической крови. У доноров уровни BLyS, мПНК BLyS и поверхностной экспрессии BLyS сохранялись нормальными на протяжении всего периода наблюдения. Концентрация BLyS была постоянно или периодически повышена у 50%, а мПНК BLyS — у 61% больных СКВ. Кроме того, большую часть периода наблюдения при СКВ отмечалась гиперэкспрессия BLyS на мононуклеарных клетках периферической крови больных СКВ. В сыворотках 33 пациентов с повышенными титрами антител к дсДНК и увеличением концентрации BLyS была обнаружена слабая прямая корреляция между этими двумя показателями ($r=0,137$; $p=0,024$). Корреляция BLyS с активностью СКВ (SLEDAI) отсутствовала.

В двух других перекрестных исследованиях также была продемонстрирована позитивная корреляция сывороточных уровней BLyS и антител к дсДНК [19, 20]. Так, G.S. Cheema и соавт. [20] исследовали 95 больных СКВ, из которых у 77 были обнаружены повышенные титры антител к дсДНК, достоверно коррелировавшие с увеличением концентрации BLyS ($r=0,318$; $p=0,005$). Наряду с этим у пациентов с СКВ выявлена обратная корреляция между уровнем BLyS и степенью протеинурии, обусловленной поражением почек ($p=0,019$). При анализе 37 пациентов с РА, серопозитивных по РФ, выявлена положительная корреляция между уровнем BLyS и титрами РФ ($r=0,341$; $p=0,039$). В работе J. Zhang и соавт. [19] у 150 пациентов с СКВ отмечено увеличение средней сывороточной концентрации BLyS до 10,74 нг/мл (в контроле у 38 здоровых доноров — 4,48 нг/мл; $p<0,0001$). В группе больных СКВ с повышенным уровнем BLyS в сыворотке крови (>15 нг/мл) выявлены более высокие концентрации антител к дсДНК классов IgG, IgM и IgA, чем у пациентов с низким уровнем BLyS (<5 нг/мл; $n=10$; $p<0,0001$). Авторы делают вывод, что BLyS может являться первичным фактором, непосредственно влияющим на В-клетки и стимулирующим продукцию антител к дсДНК по независимому от Т-клеток пути. У пациентов с РА ($n=44$) обнаружено повышение уровня BLyS (в среднем до 6,68 нг/мл; $p<0,0003$) в сыворотке крови по сравнению с донорами. В синовиальной жидкости у больных РА ($n=57$) концентрация BLyS была достоверно выше (в среднем 13,51 нг/мл), чем в сыворотке пациентов с РА и здоровых доноров ($p<0,0001$ для обоих случаев).

М. Petri и соавт. [31] показали прямую взаимосвязь между увеличением уровня BLyS, индексом SELENA-SLEDAI ($p=0,0002$) и титрами антител к ДНК ($p=0,046$). Тем не менее другие авторы не нашли корреляции между индексом активности СКВ и сывороточным уровнем BLyS [19–21]. Причинами ее отсутствия могут являться повышенная экскреция BLyS с мочой, особенно при люпус-нефрите, а также тот факт, что уровень BLyS в сыворотке крови не полностью отражает гиперпродукцию эндогенного BLyS. Поэтому в ряде работ анализируется не только концентрация свободного BLyS плазмы крови, но и уровень транскрипции гена BLyS, а также экспрессия BLyS на В-клетках [14, 21, 32].

В исследовании С. Collins и соавт. [32] у 60 больных СКВ, 60 больных РА и 30 здоровых доноров измерялась концентрация BLyS в плазме и уровни двух изоформ

мПНК BLyS: длинномерного BLyS и Δ BLyS. В группе больных СКВ уровни BLyS и обеих изоформ мПНК BLyS были выше, чем у больных РА и доноров. Кроме того, при СКВ обнаружена корреляция между уровнями BLyS плазмы крови и двух изоформ его мПНК. У больных СКВ длинномерный BLyS и Δ BLyS лучше коррелируют с активностью болезни — SLEDAI ($r=0,373$, $p=0,004$; $r=0,251$, $p=0,053$ соответственно), чем уровень BLyS ($r=0,224$, $p=0,085$). Тем не менее W. Stohl и соавт. [21] не выявили взаимосвязи между уровнем сывороточного BLyS, его мПНК и экспрессией BLyS на мононуклеарных клетках крови при СКВ и РА. Эти противоречивые данные подчеркивают сложный механизм регуляции сывороточного BLyS у больных ИБПЗ. Так, при РА обнаружено снижение поверхностной экспрессии BLyS на моноцитах в синовиальной жидкости, несмотря на высокий уровень растворимого BLyS в этих же образцах [14]. Приведенное наблюдение позволяет предположить, что уровень BLyS в суставной ткани при РА регулируется степенью перехода мембранного BLyS в его растворимую форму, поэтому нельзя исключить, что при СКВ существует похожий механизм, отвечающий за уровень сывороточного BLyS.

W. Stohl и соавт. [21] показано, что у больных СКВ с высоким уровнем BLyS его концентрация падает почти до нормальных значений после назначения короткого курса высоких доз преднизолона (60–120 мг/сут, с последующим снижением дозы до 10 мг/сут), а при уменьшении дозы глюкокортикоидов (ГК) <5 мг концентрация BLyS вновь возрастает. Это явление может быть обусловлено прямым воздействием ГК на транскрипцию генов BLyS, трансляцию BLyS или снижением повышенной экспрессии генов, индуцированных интерфероном (ИФН) I типа (IFN signature), которые увеличивают продукцию BLyS. Наличие обратной корреляции между дозами ГК и уровнем сывороточного BLyS у больных СКВ дает основания полагать, что потребность в высоких дозах ГК может быть уменьшена путем назначения ингибиторов BLyS.

D. La и соавт. [33] сопоставляли уровни BLyS в плазме и мПНК BLyS в цельной крови с клинико-лабораторными показателями активности у 38 больных РА на фоне терапии ингибиторами ФНО α (этанерцепт, инфликсимаб или адалимумаб). Группу контроля составили 12 больных РА, которым проводилось лечение базисными противовоспалительными препаратами. Больные РА, получавшие ингибиторы ФНО α , имели более высокую активность заболевания по DAS28 и были моложе, чем пациенты контрольной группы. Исходные значения BLyS и мПНК BLyS были одинаковыми в обеих группах, при этом концентрация BLyS была выше, чем у доноров ($p=0,035$ и $p=0,065$ соответственно), а уровень BLyS мПНК не отличался от нормы. Также не отмечалось взаимосвязи между DAS28, уровнями BLyS и его мПНК. Плазменная концентрация BLyS коррелировала с исходными значениями РФ ($r=0,480$; $p=0,004$), но не АЦП. Авторы предполагают, что у больных РА повышенный уровень BLyS в плазме крови при нормальных значениях мПНК BLyS связан с увеличением продукции BLyS в суставах и последующим его выходом в кровяное русло, а не с системной гиперпродукцией BLyS, характерной для СКВ. Это наблюдение отличается от данных С. Collins и соавт. [32], согласно которым повышенный уровень

мРНК BLyS в лейкоцитах крови у больных СКВ достоверно коррелирует с увеличением плазменной концентрации BLyS. Также D. La и соавт. [33] обнаружили уменьшение концентрации BLyS в плазме крови после назначения ингибиторов ФНО α у больных РА с хорошим ответом на проводимое лечение ($p=0,009$), при этом уровень мРНК BLyS достоверно не изменялся вне зависимости от эффекта терапии данными препаратами на протяжении всего наблюдения.

В работе V.T. Chu и соавт. [34] изучалась экспрессия мРНК BAFF на мононуклеарных клетках периферической крови с помощью мультипараметрической цитофлюориметрии у больных СКВ с высокой (SLEDAI ≥ 7 ; $n=10$) и низкой (SLEDAI < 7 ; $n=10$) активностью заболевания, а также у здоровых доноров ($n=7$). При этом изменения субпопуляций В-клеток периферической крови возникали только у больных СКВ с высокой активностью. По сравнению с донорами, общее число и процентное соотношение В-клеток памяти (CD20+CD27+) при СКВ было существенно снижено ($p \leq 0,05$), также отмечалось повышенное количество плазмобластов CD27+++. У больных СКВ с высокой активностью патологического процесса выявлено усиление экспрессии мРНК BAFF на CD19- и CD19+ В-клетках ($p=0,0019$ и $p=0,0005$ относительно соответствующих показателей у здоровых лиц). Уровень мРНК BAFF на CD19- В-клетках был повышен в 3 раза, а на CD19+ В-клетках — в 5 раз. Выявлена прямая корреляция SLEDAI с экспрессией мРНК BAFF ($r^2=0,95$; $p<0,001$) на CD19+ В-клетках. Также авторы проследили четкую связь между гиперэкспрессией мРНК BAFF и увеличением концентрации антител к дсДНК ($p=0,025$).

Деплеция В-клеток в периферической крови больных РА, СКВ и с БШ, индуцированная ритуксимабом (РТМ), сопровождается увеличением в 2,5–3 раза сыровоточной концентрации BAFF через 3–4 мес после назначения препарата и ее возвращением к исходному уровню при репопуляции В-клеток к 8–12-му месяцу после введения РТМ [5, 24, 35–38]. Повышение уровня BAFF на фоне терапии РТМ может быть опосредовано двумя механизмами: уменьшением количества рецепторов для связывания BAFF после деплеции периферических В-клеток и замедлением обратной регуляции транскрипции мРНК генов BAFF [39, 40]. Длительное сохранение повышенного уровня BAFF способствует выживанию и регенерации аутореактивных В-клеток, что может приводить к обострению заболевания [39].

В работе G. Cambridge и соавт. [35] уточняется взаимосвязь клинической эффективности анти-В-клеточной терапии с уровнями BLyS и антиядерных антител при СКВ. Исследовано 25 больных с активной формой СКВ (индекс BILAG 13), у которых лечение иммуносупрессивными препаратами и ГК было неэффективным. Все пациенты получали РТМ в суммарной дозе 1000–2000 мг, наблюдение продолжалось в течение года. В конце наблюдения у 16 больных была ремиссия и у 9 отмечался хотя бы один рецидив. Уровень BLyS до начала терапии РТМ был выше у пациентов с ранним рецидивом ($p=0,027$). Увеличение исходных сыровоточных концентраций BLyS и антител к Ro/SS-A наблюдалось у 7 из 9 больных этой группы и только у 4 из 16 больных с ремиссией ($p=0,017$). До лечения BLyS выявлялся у 18 из 25 больных СКВ (медиана 1,9 нг/мл). После назначе-

ния РТМ медиана уровня BLyS увеличилась к 3-му месяцу до 4,15 нг/мл ($p=0,0028$). К 6–8-му месяцу после лечения РТМ у большинства пациентов с СКВ происходила репопуляция В-клеток крови и медиана BLyS уменьшалась до 1,65 нг/мл ($p<0,001$ по сравнению с 3-м месяцем), при этом достоверной корреляции между уровнем BLyS и количеством В-лимфоцитов на фоне терапии РТМ не прослеживалось. По мнению авторов, высокие уровни BLyS и аутоантител в сыворотке крови, могут являться кандидатами для более продолжительного лечения РТМ.

В другой работе G. Cambridge и соавт. [41] исследовали сыровоточный уровень BLyS при РА до и после лечения РТМ в курсовой дозе 1000–2000 мг. Наблюдалось 15 пациентов с РА, эффективность лечения оценивали по критериям ACR. До лечения у 9 из 15 больных BLyS в сыворотке не обнаружен. Корреляции между концентрацией РФ и количеством периферических В-клеток не отмечалось. 20% улучшение по критериям ACR на фоне терапии РТМ достигнуто у 13 из 15 пациентов. Через 1–2 мес после лечения РТМ у всех больных РА выявлено увеличение концентрации BLyS ($p<0,001$), которое сохранялось до 3–4 мес наблюдения. Уровни РФ всех трех классов (IgM, IgG, IgA) достоверно уменьшались через 1–2 мес после назначения РТМ и продолжали снижаться к 3–4-му месяцу терапии. Уровень АЦЦП был исходно повышен у 7 из 10 пациентов с РА, но его достоверного изменения на фоне терапии РТМ не наблюдалось. Как и в предыдущем исследовании, авторы обнаружили, что уменьшение концентрации BLyS было связано с восстановлением В-клеточной популяции, которое происходило в течение 2–6 мес после лечения РТМ и у 3 пациентов предшествовало клиническому рецидиву РА.

T. Vallerskog и соавт. [5] изучали взаимосвязь между уровнем BAFF и деплецией В-клеток у больных СКВ ($n=10$) и РА ($n=9$) после терапии РТМ. Группу контроля составили 13 здоровых доноров. Исходно уровень BAFF у больных РА не отличался от такового в контрольной группе, а у больных СКВ выявлено его достоверное повышение ($p<0,001$). У больных РА наблюдалась положительная корреляция базального уровня BAFF и DAS28 ($r=0,76$; $p<0,05$). После деплеции В-клеток сыровоточная концентрация BAFF у больных СКВ и РА достоверно выросла ($p<0,01$), причем в группе РА отмечалось ее трехкратное увеличение по сравнению с базальным уровнем ($p<0,01$). В период восстановления В-клеток у больных СКВ уровень BAFF начинал снижаться, а после репопуляции (2–6 мес) приближался к исходному уровню. У пациентов с РА через 6 мес наблюдения репопуляция еще не наступила и уровень BAFF оставался повышенным.

При РА низкий сыровоточный уровень BAFF до назначения РТМ ассоциировался с хорошим эффектом данного препарата [42]. С другой стороны, по данным E.M. Vital и соавт. [37, 38], у больных РА, ответивших на лечение РТМ, базальная концентрация BAFF была выше ($p=0,03$), а уровень интерлейкина 6 (ИЛ6), количество В-клеток памяти и плазмобластов — ниже, чем у не ответивших на терапию, при этом экспрессия BAFF не коррелировала с исходным количеством В-клеток, их деплецией и репопуляцией. Раннее обострение РА в период репопуляции В-клеток после курса РТМ сопровож-

дается значительным снижением экспрессии BAFF-R на наивных В-клетках (CD27-) и В-клетках памяти (CD27+), что может приводить к ускоренному созреванию «переключенных» В-клеток памяти (CD27+IgD-) и плазматических клеток, секретирующих аутоантитела [43, 44].

APRIL при РА и СКВ

Данные об уровне APRIL в сыворотке больных СКВ противоречивы, в частности, T. Vallerskog и соавт. [5] и W. Stohl и соавт. [45] выявили нормальную концентрацию этого биомаркера, а Т. Коуама и соавт. [46] — повышенную. При РА большинство исследователей указывают на высокий уровень APRIL в сыворотке крови и синовиальной жидкости [5, 14, 24]. По данным Т.М. Seyler и соавт. [47], наиболее выраженная экспрессия мРНК APRIL в синовиальной ткани наблюдается при ревматоидном синовите с образованием зародышевых центров.

В вышеупомянутой работе V.T. Chu и соавт. [34] показано, что у больных с высокой активностью СКВ по сравнению с донорами экспрессия APRIL на CD19-клетках была увеличена в 2,3 раза, а на CD19+ — в 1,9 раза ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно). Обнаружена достоверная корреляция между индексом активности SLEDAI и уровнем мРНК APRIL ($r^2=0,79$; $p<0,001$) на CD19+ В-клетках. Кроме того, у пациентов с повышенными титрами антител к дсДНК (>80 МЕ/мл) экспрессия мРНК APRIL была выше, чем у больных с низкими титрами ($p=0,03$). Вероятно, высокие уровни BLyS и APRIL при активной СКВ связаны не только с увеличенным количеством периферических плазмочитов, но и с их способностью секретировать биологически активные BLyS и APRIL [34].

W. Treamtrakanpon и соавт. [48] выявили прямую корреляцию уровня APRIL в сыворотке крови со степенью тяжести нефрита при СКВ и сделали вывод, что повышение концентрации APRIL может являться предиктором развития люпус-нефрита, который трудно поддается лечению. В исследование было включено 52 пациента с активной формой СКВ (SLEDAI 12) и волчаночным нефритом (III и IV класса по классификации ISN/RPS). Уровень сывороточного BLyS и APRIL измерялся с помощью иммуноферментного анализа; мРНК генов APRIL и BLyS биоптата почки определялась в полимеразной цепной реакции. Отмечалась прямая корреляция уровня BLyS с концентрацией компонента комплекса C3 ($R_s=0,46$; $p<0,01$) и дозировкой иммуносупрессантов и обратная корреляция — с количеством лейкоцитов в периферической крови ($R_s=-0,48$; $p<0,01$). Сывороточный уровень APRIL положительно коррелировал с протеинурией ($R_s=0,44$; $p<0,01$) и почечным гистологическим индексом активности ($R_s=0,34$; $p<0,05$). У 36 пациентов с люпус-нефритом III/IV класса были исследованы уровни мРНК BLyS и APRIL в почечных биоптатах.

Больные СКВ, не отвечавшие на иммуносупрессивную терапию (микофенолата мофетил, циклофосфан в сочетании с преднизолоном), имели достоверно более высокий уровень мРНК APRIL и BLyS в почечных биоптатах по сравнению с ответившими на лечение. Отмечена положительная корреляция уровней мРНК APRIL и BLyS в биоптатах почек ($r=0,692$; $p<0,01$), что может

свидетельствовать об участии обоих стимуляторов В-клеток в механизмах развития почечной патологии при СКВ. Достоверной взаимосвязи между сывороточной концентрацией BLyS и APRIL и уровнем их мРНК в почечных биоптатах не выявлено. Авторы оценили прогностическую значимость базальных уровней APRIL и BLyS при СКВ. 27 пациентов с доказанным люпус-нефритом III/IV класса получали иммуносупрессивную терапию в течение 6 мес, уровни BLyS и APRIL в сыворотке крови измеряли до и после лечения. К 6-му месяцу лечения 7 из 27 больных СКВ полностью ответили на лечение (по критериям ACR). У 6 из 7 больных СКВ (86%) в группе ответивших на терапию базальный уровень APRIL был <4 нг/мл. В группе не ответивших на терапию 14 из 20 пациентов (70%) имели повышенный исходный уровень APRIL (>4 нг/мл). Проведенный ROC-анализ показал, что при СКВ увеличение базальной концентрации APRIL (≥ 4 нг/мл) может являться предиктором неэффективности иммуносупрессивной терапии с чувствительностью 65% и специфичностью 87,5%. После 6 мес лечения у больных СКВ отмечалось снижение уровня APRIL ($p<0,001$) и увеличение концентрации BLyS ($p=0,04$). Вместе с тем данные о прогностической значимости APRIL при СКВ нуждаются в дальнейшем подтверждении, так как авторы не выявили взаимосвязи между уровнем APRIL в почечной ткани и активностью нефрита (индексом повреждения почки) [49]. В отличие от других публикаций [20, 21, 28], в данном исследовании не выявлено корреляции между уровнями BLyS и антител к дсДНК. Это объясняется тем, что при поражении почек у больных СКВ происходит потеря с мочой BLyS; кроме того, применяемые иммуносупрессанты (микофенолата мофетил, циклофосфан) могут снижать продукцию BLyS, мало влияя на титры антител к дсДНК.

В исследовании J. Morel и соавт. [50] было включено 43 больных СКВ (соответствующих критериям ACR) с повышением уровня антител к дсДНК. В группу контроля вошли 27 здоровых доноров и 28 пациентов с остеоартрозом (OA). Активность СКВ определялась по SLEDAI. Медиана APRIL составляла 4 нг/мл у здоровых доноров и 24 нг/мл — у больных СКВ ($p<0,001$); повышенный уровень APRIL наблюдался у 53% пациентов с СКВ. Значения APRIL у доноров и больных OA существенно не различались. В сыворотке больных СКВ обнаружен достоверно повышенный уровень BLyS (медиана 1,7 нг/мл) по сравнению с донорами (медиана 0,9 нг/мл; $p<0,001$). В отличие от контрольной группы, у больных СКВ прослеживалась обратная взаимосвязь сывороточных уровней APRIL и BLyS ($r=-0,339$; $p=0,026$). Концентрация APRIL отрицательно коррелировала с титрами антител к дсДНК ($r=-0,411$; $p=0,046$), при этом больные СКВ с высоким содержанием APRIL имели тенденцию к меньшему вовлечению в патологический процесс почек. Уровень BLyS прямо коррелировал с концентрацией антинуклеарных антител ($r=0,338$; $p=0,028$), однако корреляции с титрами дсДНК и другими иммунологическими маркерами выявлено не было.

В работе W. Stohl и соавт. [45] у пациентов с СКВ обнаружена обратная взаимосвязь между сывороточным уровнем APRIL, индексом активности SLEDAI и титрами антител к дсДНК в крови ($r=-0,144$; $p=0,017$). При этом уровни BLyS и APRIL не коррелировали между собой, что может быть обусловлено различием в их

регуляции. Отмечалась достоверная корреляция ($r=0,748$; $p<0,001$) между уровнями мРНК BLyS и мРНК APRIL не только у здоровых доноров, но и у больных СКВ. Уровни APRIL у больных СКВ и здоровых доноров не различались на протяжении всего периода наблюдения.

Т. Коуата и соавт. [46] получили совершенно противоположные данные об уровне APRIL при СКВ. В исследование включено 48 пациентов с СКВ, 21 — с РА и 41 здоровый донор. У больных СКВ уровень сывороточного APRIL был достоверно выше, чем в двух других группах, достоверно коррелировал с индексом активности BILAG ($p=0,015$), но не со SLEDAI, и имел тенденцию к прямой корреляции с концентрацией антител к дсДНК ($r=0,277$; $p=0,065$). Больные РА по уровню сывороточного APRIL не отличались от здоровых доноров.

Т. Vallerskog и соавт. [5] у больных РА выявили достоверно более высокий базальный уровень APRIL, чем у доноров ($p<0,001$) и больных СКВ ($p<0,05$). До лечения РТМ у пациентов с РА прослеживалась отрицательная корреляция между относительным и абсолютным количеством В-клеток и уровнем APRIL ($r_s=-0,8$ и $r_s=-0,67$ соответственно; $p<0,05$). На фоне терапии РТМ и последующей деплеции В-клеток уровень APRIL при РА не изменялся, оставаясь повышенным. У пациентов с СКВ базальный уровень APRIL не отличался от нормы, а после деплеции В-клеток произошло его достоверное снижение ($p<0,05$). После репопуляции В-клеток к 12-му и 24-му месяцам после введения РТМ уровень APRIL при СКВ сохранялся пониженным.

Одним из перспективных направлений анти-В-клеточной терапии является совместное применение РТМ с антагонистами BAFF (белимуаб — анти-BAFF, бриобацепт — BR3-Ig, AMG623, анти-B3-R) или BAFF/APRIL (атацицепт — TACI-Ig), что позволяет получить более стойкую деплецию В-лимфоцитов и блокировать регенерацию аутореактивных клонов В-клеток [51–53]. Нейтрализация BLyS с помощью моноклональных антител (белимуаб) дает умеренный, но статистически достоверный терапевтический эффект при лечении СКВ [54, 55]. По данным W. Stohl и соавт. [56], на фоне лечения белимуабом у больных СКВ, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-76, наблюдается нормализация уровней IgG и аутоантител (антител к ДНК, Sm-антигену, рибосомальному белку Р и кардиолипину), а также увеличение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента в сыворотке крови. Кроме того, отмечено снижение (на 20–25%) общего числа В-клеток и определенных субпопуляций В-лимфоцитов (наивных, активированных В-

клеток и плазмочитов), в то время как уровень В-клеток памяти (CD20+/CD27+) и Т-клеток не менялся. В работе R.F. van Vollenhoven и соавт. [57], эффективность белимуаба у пациентов с высокими исходными значениями SELENA-SLEDAI (≥ 10), гипокомплементемией и увеличением концентрации антител к дсДНК была значительно выше, чем в общей популяции пациентов, получавших белимуаб. Кроме того, в этой подгруппе наблюдалось существенное улучшение отдаленных исходов, таких как частота обострений, потребность в ГК и качество жизни. Назначение белимуаба при РА показало умеренную, но достоверную эффективность по критериям ACR [58]. Следует отметить, что одновременная блокада BLyS и APRIL атацицептом сопровождалась существенным снижением уровня иммуноглобулинов и развитием тяжелых инфекционных осложнений, которые привели к досрочному завершению II/III фазы исследования при волчаночном нефрите [59]. Назначение атацицепта при РА также было связано со значительным снижением уровней иммуноглобулинов, особенно IgM, без улучшения по критериям ACR [60].

Таким образом, представленные данные литературы демонстрируют несомненный вклад BLyS и APRIL в развитие поликлональной активации В-клеток при СКВ и РА, сопровождающейся гиперпродукцией широкого спектра аутоантител. Различия в базальных уровнях и динамике BAFF и APRIL у больных РА и СКВ связывают с особенностями цитокиновой регуляции (в частности, продукцию BAFF стимулируют ИФН α и ИЛ10, в то время как экспрессия APRIL повышается под действием ИФН γ и ИФН α); гетерогенностью клеточных популяций, продуцирующих BAFF и APRIL; различиями методов исследования, групп пациентов и проводимого лечения [5]. Для изучения диагностического и прогностического значения BAFF и APRIL при ИВРЗ и разработки новых схем лечения, направленных на ингибирование данных цитокинов, необходимы дальнейшие исследования с участием больших групп пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Dörner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. *J Rheumatol* 2006;33(Suppl 77):3–11.
2. Dörner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):247. DOI: 10.1186/ar2780. Epub 2009 Oct 14.
3. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:231–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152>.
4. Ng LG, Mackay CR, Mackay F. The BAFF/APRIL system: life beyond B lymphocytes. *Mol Immunol*. 2005;42(7):763–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2004.06.041>. Epub 2004 Dec 8.
5. Batten M, Fletcher C, Ng LG, et al. TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma. *J Immunol*. 2004;172(2):812–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.812>.
6. Vällerskog T, Heimburger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R167. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2076>.
7. Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science*.

- 1999;285(5425):260–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.285.5425.260>.
8. Ohata J, Zvaifler NJ, Nishio M, et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol*. 2005;174(2):864–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.174.2.864>.
9. Khare SD, Sarosi I, Xia XZ, et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(7):3370–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.7.3370>.
10. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*. 1999;190(11):1697–710. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.190.11.1697>.
11. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature*. 2000;404(6781):995–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35010115>.
12. Dillon SR, Gross JA, Ansell SM, Novak AJ. An APRIL to remember: novel TNF ligands as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(3):235–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1982>.
13. Jacobi AM, Dörner T. Current aspects of anti-CD20 therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):316–21. DOI: 10.1016/j.coph.2010.02.002. Epub 2010 Feb 26.
14. Tan S-M, Xu D, Roschke V, et al. Local production of B lymphocyte stimulator protein and APRIL in arthritic joints of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):982–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10860>.
15. Wang B, Feliciani C, Freed I, et al. Insights into molecular mechanisms of contact hypersensitivity gained from gene knockout studies. *J Leukoc Biol*. 2001;70(2):185–91.
16. Fernandez L, Salinas GF, Rocha C, et al. The TNF family member APRIL dampens collagen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1367–74. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202382. Epub 2012 Nov 24.
17. Jacob CO, Guo S, Jacob N, et al. Dispensability of APRIL to the development of systemic lupus erythematosus in NZM 2328 mice. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1610–9. DOI: 10.1002/art.33458.
18. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109(1):59–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI0214121>.
19. Zhang J, Roschke V, Baker KP, et al. A role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2001;166(1):6–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.166.1.6>.
20. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1313–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6%3C1313::AID-ART223%3E3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6%3C1313::AID-ART223%3E3.0.CO;2-S).
21. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3475–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11354>.
22. Mariette X, Roux S, Zhang J, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):168–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.2.168>.
23. Bosello S, Youinou P, Daridon C, et al. Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1256–64.
24. Moura RA, Cascao R, Perpetuo I, et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):278–82. DOI: 10.1093/rheumatology/keq338. Epub 2010 Nov 2.
25. Gottenberg JE, Miceli-Richard C, Ducot B, et al. Markers of B-lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R114. DOI: 10.1186/ar2773. Epub 2009 Jul 23.
26. Becker-Merok A, Nikolaisen C, Nossent HC. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time. *Lupus*. 2006;15(9):570. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203306071871>.
27. Stohl W. B lymphocyte stimulator protein levels in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(4):345–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-002-0044-7>.
28. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1050:34–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1313.004>.
29. Candon S, Gottenberg JE, Bengoufa D, et al. Quantitative assessment of antibodies to ribonucleoproteins in primary Sjögren syndrome: correlation with B-cell biomarkers and disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1208–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.095257>.
30. Schneeweis C, Rafalowicz M, Feist E, et al. Increased levels of BLyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV). *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1 Suppl 57):62–6.
31. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2453–9. DOI: 10.1002/art.23678.
32. Collins CE, Gavin AL, Migone TS, et al. B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus: disease activity correlates better with blood leukocyte BLyS mRNA levels than with plasma BLyS protein levels. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1855>.
33. La DT, Collins CE, Yang HT, et al. B lymphocyte stimulator expression in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists: differential effects between good and poor clinical responders. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1132–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.079954>.
34. Chu VT, Enghard P, Schurer S, et al. Systemic activation of the immune system induces aberrant BAFF and APRIL expression in B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2083–93. DOI: 10.1002/art.24628.
35. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JCW, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1011–6. Epub 2007 Oct 25.
36. Mariette X, Kivitz A, Isaacs JD, et al. Effectiveness of rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics associated with poor outcomes. *Arthritis Rheum*. 2009;60 Suppl:S631 [1687].
37. Vital E, Cuthbert R, Horner E, et al. High serum B-cell activating factor (BAFF) predicts good clinical response to rituximab in RA: pilot data. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:A11–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.129585b>.
38. Vital EM, Cuthbert RJ, Dass SP, et al. Serum cytokine profile predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62 Suppl 10:1126.
39. Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8(6):515–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.007. Epub 2009 Jan 30.
40. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann*

- Rheum Dis.* 2007;66(5):700–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.060772>. Epub 2006 Oct 13.
41. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, et al. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):723–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21650>.
42. Ferraccioli G, Tolusso B, Pallavicini FB, et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B cell depletion therapy (BCDT) in seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:1098.
43. De la Torre I, Moura L, Leandro R, et al. BAFF binding receptors (BBR) related to relapse after rituximab in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:739.
44. Moura RA, de la Torre I, Leandro R, et al. BAFF-R expression on naive and memory B cells: relationship with relapse in patients with rheumatoid arthritis (RA) following B cell depletion therapy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:379 [FRI0194].
45. Stohl W, Metyas S, Tan S-M, et al. Inverse association between circulating APRIL levels and serological and clinical disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1096–103. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.018663>.
46. Koyama T, Tsukamoto H, Miyagi Y, et al. Raised serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(7):1065–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.022491>. Epub 2004 Dec 2.
47. Seyler TM, Park YW, Takemura S, et al. BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2005;115(11):3083–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI25265>. Epub 2005 Oct 20.
48. Treamtrakanpon W, Tantivitayakul P, Benjachat T, et al. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):R252. DOI: 10.1186/ar4095.
49. Morel J, Hahne M. To target or not to target APRIL in systemic lupus erythematosus: that is the question! *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):107. DOI: 10.1186/ar4160.
50. Morel J, Roubille C, Planelles L, et al. Serum levels of tumour necrosis factor family members a proliferation-inducing ligand (APRIL) and B lymphocyte stimulator (BLyS) are inversely correlated in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):997–1002. DOI: 10.1136/ard.2008.090928. Epub 2008 Aug 2.
51. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(7):564–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2085>.
52. Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(8):433–41. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.141. Epub 2009 Jul 7. Review.
53. Silverman GJ. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis. Emerging patterns and paradigms. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2356–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22020>.
54. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups: Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200831. Epub 2012 May 1.
55. 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.
56. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in the patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2328–37. DOI: 10.1002/art.34400.
57. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1343–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200937. Epub 2012 Feb 15.
58. McKay J, Chwalinska-Sadowska H, Boling E, et al. LBRA01 Study Group: Belimumab, a fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator, combined with standard care of therapy reduces the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in a heterogeneous subject population. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):S710–1.
59. 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.
60. Genovese MC, Kinnman N, de la Bourdonnaye G, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1793–803. DOI: 10.1002/art.30373.

Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов

Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И.

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

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

Контакты: Наталья
Гаврииловна
Кашеварова;
nat-kash@yandex.ru

Contact: Nataliya
Kashevarova;
nat-kash@yandex.ru

Поступила 05.05.14

В обзоре освещена проблема прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Показано, что наиболее значимыми предикторами прогрессирования заболевания являются: женский пол, интенсивная боль в коленных суставах, наличие синовита, деформация суставов, повышенный индекс массы тела, травмы в анамнезе, высокие значения минеральной плотности кости осевого скелета и субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей, наличие отека костного мозга. Несмотря на множество проведенных исследований по выявлению факторов риска прогрессирования гонартроза, результаты остаются противоречивыми и требуют дальнейшего его исследования.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов; факторы риска прогрессирования.

Для ссылки: Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553–561.

RISK FACTORS OF THE KNEE OSTEOARTHRITIS PROGRESSION

Kashevarova N.G., Alekseeva L.I.

The present review is devoted to the problem of progression of the knee osteoarthritis. It has been shown that the most important predictors of the disease progression are female gender, strong knee pain, synovitis, deformation of joints, high body mass index, previous traumas, high bone mineral density of the axial skeleton and subchondral parts of femur and tibia, bone marrow edema. Despite numerous studies conducted in order to reveal risk factors of knee osteoarthritis, results remain controversial and require further investigation.

Key words: osteoarthritis of the knee; risk factors for progression.

Reference: Kashevarova NG, Alekseeva LI. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):553–561.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-553-561>

Остеоартроз (ОА) — гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. По распространенности ОА занимает первое место среди других ревматических болезней, при этом его частота значительно увеличивается с возрастом. Так, в возрасте до 45 лет заболевание встречается у 3–5% людей, от 45 до 64 лет — у 30% и старше 65 лет — у 60–70% [1]. Выделены определенные факторы риска (ФР) развития ОА, которые подразделяют на системные (пол, раса, гормональный статус, генетические факторы, минеральная плотность кости — МПК), локальные (травмы, слабость мышц, нарушение оси сустава, аномалии развития костно-мышечной системы, такие как гипермобильность, дисплазия суставов) и внешние (ожирение, специфическая спортивная нагрузка, профессиональные факторы). Вместе с тем прогнозирование течения ОА представляет определенные трудности, поскольку практически отсутствует ранняя диагностика, интенсивность боли в суставах часто не коррелирует со степенью выраженности структурных изменений, данные по ФР прогрессирования весьма противоречивы.

Изучение влияния пола на распространенность и заболеваемость ОА пока-

зало, что женщины, в первую очередь в возрасте 55 лет и старше, имели, как правило, более тяжелое течение гонартроза, особенно после наступления менопаузы, а мужчины — более низкий риск развития ОА коленных суставов [2]. Положительная связь с полом была описана и в работе J.-P. Raynaud и соавт. [3] в 2004 г. В двухлетнем исследовании прогрессирование ОА значительно чаще наблюдалось у женщин, чем у мужчин. O.-P. Pelletier и соавт. [4] тоже выделили женский пол как один из ФР потери объема хряща в коленном суставе по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако другие авторы не нашли значимой связи между полом и прогрессированием ОА коленных суставов [5–9]. Трехлетнее популяционное исследование по оценке заболеваемости и прогрессирования гонартроза было проведено в Японии на большой когорте больных (763 мужчины и 1499 женщин). Прогрессирование оценивали по 2262 парным рентгенограммам по шкале Келлгрена—Лоуренса. Результаты показали, что женский пол — один из ФР прогрессирования ОА коленных суставов у пациентов с начальными рентгенологическими проявлениями (I–II стадии), однако не связан с прогрессированием ОА III стадии. Таким образом, значение пола как ФР прогрессирования неравноценно на разных стадиях ОА. Помимо пола, в данном исследовании оцени-

валось влияние боли на течение ОА. Интенсивная боль в коленных суставах была выделена как четкий ФР развития и прогрессирования гонартроза [10].

Еще одним дискуссионным вопросом является взаимосвязь прогрессирования ОА с возрастом пациентов. В ряде исследований [7, 8] была показана ассоциация между возрастом и прогрессированием гонартроза. Однако другие авторы сообщили об отсутствии значимой связи возраста и прогрессирования заболевания [5, 6, 9]. Так, например, P. Dierpe и соавт. [5] наблюдавшие 94 пациента с ОА (65 женщин и 29 мужчин, средний возраст 64 года) в течение 5 лет, считают основным ФР прогрессирования заболевания интенсивность боли и не обнаружили ассоциации с прогрессированием таких факторов, как возраст, пол, длительность заболевания и наличие ожирения.

Некоторые авторы выделяют ожирение в качестве одного из наиболее важных предикторов прогрессирования ОА коленных суставов. Так, S. Grazio и D. Balen [11] отмечают, что в 69% случаев потребность в эндопротезировании коленного сустава может быть связана с ожирением и снижение массы тела более чем на 5,1% может приводить к уменьшению функциональной недостаточности. В исследовании P.W. Lementowski и S.B. Zelicot [12] показано, что прибавка массы тела на каждые 5 кг сопровождается увеличением риска развития гонартроза на 36%. С одной стороны, при наличии ожирения отмечается более быстрое прогрессирование ОА, чем у больных с нормальной массой тела, с другой — степень ожирения увеличивается в связи с болью, которая обуславливает функциональную недостаточность и связанное с ней снижение физической активности, что в дальнейшем приводит к гипотрофии мышц и нарушению походки [13].

Исследование влияния индекса массы тела (ИМТ) на прогрессирование ОА коленных и тазобедренных суставов у 3585 человек в возрасте 55 лет и старше в течение 6,6 года, показало, что изначально высокий ИМТ ($>27 \text{ кг/м}^2$) связан не только с развитием гонартроза, но и с его прогрессированием, однако связи с развитием и прогрессированием коксартроза не отмечено [14]. В работе J.S. Schouten и соавт. [8] тоже была выявлена прямая зависимость между ИМТ и прогрессированием гонартроза. Так, риск прогрессирования у пациентов с ИМТ от 25,97 до 27,73 кг/м^2 почти в 4 раза, а при ИМТ $>27,73 \text{ кг/м}^2$ — в 8,8 раза выше, чем при нормальных значениях этого показателя. Наличие связи между повышением ИМТ и прогрессированием ОА подтверждают и другие авторы [3, 9, 15–17].

Однако в ряде работ взаимосвязь между ИМТ и прогрессированием ОА выявить не удалось [5, 7, 18]. J. Niu и соавт. [19], которые наблюдали 2623 больных ОА (средний возраст $62,4 \pm 8,0$ года), обнаружили увеличение риска прогрессирования ОА коленных суставов лишь у пациентов с ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$ и без деформаций суставов ($n=74$).

В 2007 г. J.N. Belo и соавт. [20] провели метаанализ, в который вошли 1000 больных ОА (36 исследований). Результаты показали, что к ФР прогрессирования заболевания, помимо высокого ИМТ, также можно отнести наличие деформаций коленных суставов.

В Роттердамском исследовании, которое длилось 6,6 года и включало 1501 больного, обнаружено влияние

варусной деформации на скорость прогрессирования ОА, при этом риск последнего значительно увеличивался еще и при наличии избыточной массы тела [21]. В работе L. Sharma и соавт. [22] было продемонстрировано влияние не только варусной, но и вальгусной деформации на прогрессирование гонартроза на основании исследования 230 больных (75% женщин, средний возраст $64,0 \pm 11,1$ года). В систематическом обзоре S.I. Tapanas и соавт. [23] (14 исследований) тоже показано, что деформация суставов является независимым ФР прогрессирования рентгенологических изменений у больных ОА коленных суставов. Схожие результаты были получены и в работе R. Cerejo и соавт. [24], причем авторы показали прямую зависимость между стадией гонартроза и рентгенологическим прогрессированием у пациентов с деформациями коленных суставов. Так, при наличии варусной деформации у пациентов со II стадией риск прогрессирования увеличивался в 4 раза, а у пациентов с III стадией — более чем в 10 раз. При вальгусной деформации у пациентов со II стадией исследователи не нашли увеличения риска рентгенологического прогрессирования в отличие от пациентов с III стадией, где риск прогрессирования возрастал в 10,4 раза. Существуют единичные работы, не показавшие влияния деформации коленных суставов на рентгенологическое прогрессирование ОА. Так, T. Miyazaki и соавт. [7] не выявили значимой связи варусной деформации с сужением суставной щели (ССЩ). Однако отрицательные результаты, возможно, объясняются тем, что в исследовании принимало участие небольшое число больных с деформацией коленных суставов.

Важным фактором, ассоциированным с прогрессированием ОА, является боль в суставах. Боль различной интенсивности — основной клинический симптом заболевания, ограничивает физическую активность и трудоспособность больных, ухудшает, в конечном счете, качество жизни. По данным C.Y. Wenham и P.G. Conaghan [25], 81% больных ОА испытывают постоянные боли в суставах и ограничены в своей повседневной деятельности. Ряд исследователей подтвердили, что боль в коленных суставах является ключевым фактором рентгенологического прогрессирования [9, 26]. Так, в работе F. Wolfe и M.E. Lane [9] было показано, что интенсивная боль в коленных суставах в 1,5 раза увеличивала риск прогрессирования гонартроза. S.A. Mazzuca и соавт. [26] установили, что интенсивная боль является предиктором потери хряща у больных с гонартрозом. P. Dierpe и соавт. [5] сообщают, что сильная боль является фактором, приводящим к последующему эндопротезированию коленных суставов. Эти результаты были подтверждены в крупном трехлетнем проспективном исследовании P.G. Conaghan и соавт. [27], которые зафиксировали увеличение риска эндопротезирования при наличии интенсивной боли ($>60 \text{ мм}$ по визуальной аналоговой шкале — ВАШ).

Однако встречаются работы с противоположными данными [7, 17, 28]. Так, C. Cooreg и соавт. [17] не выявили взаимосвязи между болью и прогрессированием заболевания, исследовав 354 пациента с ОА (99 мужчин и 255 женщин) в возрасте старше 55 лет. T. Miyazaki и соавт. [7] тоже не обнаружили увеличения риска прогрессирования гонартроза у пациентов с выраженными болями в коленных суставах.

Некоторые исследования продемонстрировали связь боли в коленных суставах в большей степени с наличием остеофитов, чем с ССШ [29–32]. С другой стороны, при III рентгенологической стадии ОА коленных суставов боль встречается в 2 раза чаще, чем на ранних стадиях болезни [33]. Необходимо принимать во внимание и тот факт, что на интенсивность боли может оказывать влияние повреждение связочного аппарата и менисков. Кроме того, разрывы крестообразных связок ассоциируются с более быстрой деградацией тибиаляного хряща, т. е. прогрессированием ОА [34]. Однако S. Amin и соавт. [35], наблюдавшие 265 пациентов с гонартрозом, не нашли взаимосвязи разрыва передней крестообразной связки с интенсивностью боли и степенью функциональной недостаточности коленных суставов.

Противоречивость результатов может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, боль при ОА — это многокомпонентное понятие, включающее в себя не только разнообразные источники, но и разные механизмы формирования боли, определяющие ее интенсивность; во-вторых, само восприятие боли пациентом тоже может различаться — это субъективное ощущение, и на него оказывают существенное влияние различные социальные, демографические и другие факторы [36, 37]. Все это затрудняет оценку боли и требует дальнейшего изучения ее взаимосвязи с прогрессированием ОА.

ОА суставов кистей также может быть предиктором прогрессирования гонартроза. Так, в длительной 12-летней работе J.S. Schouten и соавт. [8] была продемонстрирована связь между наличием узелков Гебердена в начале исследования и дальнейшим прогрессированием гонартроза. Однако в пятилетнем исследовании С. Соорег и соавт. [17] не обнаружено взаимосвязи между данными показателями.

В нескольких работах продемонстрировано, что наличие вторичного синовита при ОА коленных суставов достоверно коррелирует с деградацией суставного хряща [16, 38, 39]. Так, по данным J. Ledingham и соавт. [16], которые обследовали 188 пациентов с ОА (средний возраст 70 лет), наличие синовита ассоциировалось с прогрессированием гонартроза. Аналогичные данные были получены и в работе X. Ayalá и соавт. [39] при артроскопическом исследовании. Наблюдение за 422 пациентами с гонартрозом показало, что у больных с синовитом коленных суставов в начале исследования была более выраженная деградация суставного хряща в медиальных отделах через год. Авторы считают, что воспаление синовиальной оболочки может рассматриваться как предиктор деградации суставного хряща. Однако в работе C.L. Hill и соавт. [40] по результатам МРТ 270 пациентов (158 мужчин и 112 женщин, средний возраст 66,7 года, длительность наблюдения 30 мес) показано, что наличие синовита не связано с потерей хряща в тибеофemorальном и пателлофemorальном суставах и положительно коррелирует только с выраженностью боли в суставе.

В ряде публикаций обсуждается роль патологии мениска в потере хряща при ОА. Так, C. Ding и соавт. [41] выделяют разрывы мениска как ФР развития заболевания у лиц без признаков ОА коленного сустава и сообщают, что у пациентов с гонартрозом эти изменения коррелируют с большим риском прогрессирования заболева-

ния. В другом исследовании с помощью МРТ оценивался объем суставного хряща в коленных суставах у 43 пациентов с гонартрозом исходно и с интервалом от 1,0 до 1,8 года. Было показано, что пациенты, которые перенесли разрывы мениска, имели более высокую среднюю скорость потери хряща, чем при отсутствии патологии мениска. Кроме того, авторы отметили, что поражение хряща в центральной части медиального отдела приводит к большему прогрессированию, чем поражение в передних и задних областях коленного сустава. Повреждение передней крестообразной связки не ассоциировалось с прогрессирующими изменениями хряща [34]. D.J. Hunter и соавт. [42] в проспективном исследовании тоже подтвердили роль поражения мениска как ФР дальнейшей потери хряща у пациентов с ОА. Оценка проводилась по данным МРТ через 15 и 30 мес с учетом пола, возраста и ИМТ.

Повреждения мениска приводят к образованию поверхностных дефектов суставного хряща, потере его объема, изменениям в костной структуре и, как следствие, к прогрессированию ОА. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что мениск оказывает прямое защитное действие на хрящ за счет снижения нагрузки на его поверхность. И даже при наличии дегенеративных изменений в суставе мениски защищают хрящ до тех пор, пока они остаются в неповрежденном состоянии.

Существует мнение, что высокие значения МПК осевого скелета являются ФР развития ОА. Некоторые авторы выделяют повышение общей МПК и как фактор прогрессирования заболевания. Так, M.T. Hannan и соавт. [43] были обследованы 572 женщины и 360 мужчин в возрасте 63–91 года (средний возраст 71 год). Из них 351 не имел ОА, у 269 была I, у 170 — II, у 93 — III и у 49 — IV рентгенологическая стадия ОА. Средние показатели МПК в шейке бедра были на 5–9% выше и у мужчин, и у женщин с I, II и III стадиями ОА, а при IV стадии МПК была сопоставима с группой без рентгенологических признаков гонартроза. У женщин с наличием остеофитов определялись более высокие показатели МПК, чем при их отсутствии. При сравнении уровней ССШ средние показатели МПК не различались.

K. Naitou и соавт. [44] наблюдали увеличение МПК во всех измеряемых областях у больных с гонартрозом по сравнению с группой контроля, особенно при выраженных стадиях заболевания. Кроме того, авторы отметили более высокие показатели МПК при генерализованном ОА по сравнению с изолированным поражением коленных суставов. Положительная корреляция МПК со стадиями заболевания была обнаружена и в работе T.B. Колесник и соавт. [45]. Отмечено увеличение МПК осевого скелета при нарастании стадии ОА. Помимо поздних стадий гонартроза, с высокими показателями МПК ассоциировались высокий ИМТ, более ранний возраст заболевания и наличие остеофитов коленных суставов. В другой работе [46] оценка МПК проводилась у 1403 пациентов (829 женщин и 574 мужчин). Высокие исходные показатели МПК в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника были расценены как ФР развития ОА коленных суставов, а повышение МПК в поясничном отделе являлось предиктором прогрессирования заболевания как у мужчин, так и у женщин.

Однако в других исследованиях на большой когорте больных не было установлено связи увеличения МПК

с прогрессированием заболевания; высказано предположение, что высокие значения МПК могут ассоциироваться с замедлением прогрессирования ОА. Так, D.J. Hart и соавт. [47] провели четырехлетнее проспективное исследование, в котором наблюдались 830 женщин. 115 из них был установлен диагноз ОА коленных суставов, а 715 не имели рентгенологических признаков гонартроза. Анализировались частота развития и прогрессирование гонартроза в зависимости от уровня МПК позвоночника и бедренной кости. В группе больных ОА, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания в виде увеличения остеофитов и ССШ, наблюдалось небольшое снижение МПК в шейке бедра (на 2,5–2,7%). В группе больных ОА, у которых были обнаружены остеофиты, исходный уровень МПК в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника был выше, чем при отсутствии ОА ($p=0,002$). При ССШ отмечались сходные различия, но они не достигали статистической достоверности. При прогрессировании заболевания (увеличение остеофитов и ССШ) наблюдалось снижение МПК в исследуемых областях. Аналогичные результаты были получены и в работе Y. Zhang и соавт. [48]. Целью длительного Фрамингемского исследования было изучение связи МПК с риском развития и прогрессирования ОА коленных суставов. Изучение когорты больных в возрасте от 63 лет до 91 года показало, что высокие значения МПК в шейке бедра были связаны с риском развития ОА коленных суставов у женщин пожилого возраста. А у пациентов с гонартрозом высокие показатели МПК в проксимальных отделах бедренной кости ассоциировались со снижением риска прогрессирования заболевания. В работе M.C. Nevitt и соавт. [49], которые наблюдали 1754 человек обоего пола в течение 30 мес, тоже было выявлено, что высокие показатели МПК в шейке бедра и всего тела были связаны с повышенным риском развития ОА. При наличии ОА коленных суставов взаимосвязи МПК с прогрессированием заболевания не отмечено.

M.C. Hochberg и соавт. [50], исследовав 298 мужчин и 139 женщин, установили, что повышенный риск развития ОА коленных суставов связан с высокими показателями МПК в поясничном отделе позвоночника, но не в шейке бедра. Наоборот, у женщин с остеопорозом поясничного отдела позвоночника частота ОА коленных суставов оказалась ниже, чем у пациенток с нормальными показателями МПК (53,3 и 78,6 соответственно; $p<0,05$) [51].

В отдельных работах описана корреляция МПК со стадиями заболевания [43, 52]. Так, J. Iwamoto и соавт. [52] при сравнении 305 больных женщин с ОА коленных суставов и 369 здоровых женщин установили, что МПК в костях предплечья была значительно выше в группе с гонартрозом даже после поправки на возраст, ИМТ и длительность менопаузы, причем на основе дисперсионного анализа было показано, что МПК при II–IV стадиях гонартроза была значительно выше, чем при I стадии, а при III стадии значительно выше, чем при II, но при IV стадии она была ниже, чем при III. Более высокая МПК предплечья определялась у женщин с ОА коленных суставов в постменопаузе и при прогрессировании заболевания. В другом исследовании [53] не установлено существенных различий по МПК позвоночника и шейки бедра между больными

с начальными стадиями гонартроза и группой контроля. Авторы отметили, что остеопороз позвоночника встретился у 13% больных ОА.

В последнее время появилась возможность оценки минеральной плотности субхондральной кости. O. Bruyere и соавт. [54] на основании проспективного исследования 56 больных ОА коленных суставов обоего пола в течение 1 года показали, что у пациентов с изначально низкой МПК субхондральной кости ($<0,73$ г/см²) ССШ тибioфemorального сустава происходило значительно медленнее, чем при высоких значениях МПК ($>0,96$ г/см²; $p=0,03$). В работе E.M. Зайцевой и соавт. [31] высокие значения МПК субхондральных отделов большеберцовой кости ($>0,73$ г/см² и особенно $>0,96$ г/см²) отнесены к ФР развития III стадии гонартроза в первые 5 лет болезни. D. Dore и соавт. [55] при обследовании 341 больного в возрасте от 52 до 79 лет установили, что высокие показатели МПК в субхондральных отделах большеберцовой кости в начале исследования коррелировали с развитием дефектов тибияльного хряща по данным МРТ после 2,7 года наблюдения. Результаты этих работ свидетельствуют о том, что повышение МПК субхондральных отделов может быть предиктором прогрессирования гонартроза.

При сравнительной оценке МПК нескольких отделов бедренной и большеберцовой кости у 62 больных с начальными стадиями гонартроза и у 62 здоровых женщин, сопоставимых по расе и возрасту, продемонстрировано достоверное снижение МПК на 13,3% в субхондральных отделах бедренной и большеберцовой костей у больных ОА. При этом у афроамериканок такое снижение было более выраженным по сравнению с европеоидной расой [53].

Обычно снижение МПК субхондральных отделов наблюдается на начальных стадиях гонартроза, далее начинают преобладать процессы костеобразования, что, однако, не всегда приводит к повышению МПК, либо из-за синтеза «дефектного» коллагена, не способного к минерализации, либо вследствие повышения объемной фракции остеоида. Кроме того, на показатели МПК субхондральных отделов костей могут влиять другие факторы, например ИМТ, МПК осевого скелета и др.

Вместе с тем имеются данные о том, что повышение МПК субхондральных отделов может не ассоциироваться с прогрессированием ОА. Так, например, M. Abdin-Mohamed и соавт. [56] при наблюдении за 583 пациентами в возрасте от 50 до 80 лет показали, что рентгенологическое прогрессирование гонартроза не сопровождается повышением субхондральной МПК. А так как измерение последней проводилось с помощью периферической количественной компьютерной томографии (г/см³), то на результаты не повлияло наличие краевых остеофитов.

И хотя предполагается, что субхондральная кость играет важную роль в развитии и прогрессировании ОА, однако мало что известно о факторах, влияющих на саму субхондральную кость при ОА. D. Dore и соавт. [57] на основании исследования 740 больных ОА в возрасте 50–80 лет показали положительную связь значений субхондральной МПК с ИМТ, наличием остеофитов большеберцовой кости, ССШ, дефектами хряща и МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника, и отрицательную – с женским полом и возрастом больных.

В отдельных работах описана положительная ассоциация показателей МПК субхондральной кости с деформациями суставов. Так, С. Hulet и соавт. [58] исследовали 113 пациентов с IV стадией гонартроза по Келлгрену—Лоуренсу и деформациями суставов различной степени: варусная $>10^\circ$ (28,3%), варусная $4\text{--}10^\circ$ (38,9%), группа с отклонением оси сустава $\pm 3^\circ$ (13,3%) и вальгусная $>4^\circ$ (19,5%). МПК измерялась в шейке бедра и в 14 областях проксимальной части большеберцовой кости. Показатели МПК в субхондральных отделах коленных суставов положительно коррелировали с МПК в шейке бедренной кости и отрицательно — с осевой деформацией нижних конечностей. При наличии варусной деформации МПК в медиальном отделе большеберцовой кости была выше, чем с латеральным, и асимметрия между мышелками составила $0,587 \text{ г/см}^2$. При вальгусной деформации МПК была выше в латеральном мышелке, но с меньшей асимметрией ($0,112 \text{ г/см}^2$). Дальнейшее ССЩ ассоциировалось с нарастанием этой асимметрии. В другой работе [59] приводятся данные по взаимосвязи МПК и варусной деформации у 135 женщин с ОА коленных суставов. МПК измерялась в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, медиальном и латеральном мышелках большеберцовой кости. После поправки на возраст и ИМТ не было обнаружено связи между варусной деформацией и МПК поясничного отдела позвоночника. Однако статистически значимая отрицательная связь была выявлена между варусной деформацией и МПК проксимального отдела бедренной кости, а также латерального мышелка большеберцовой кости. Авторы считают, что варусная деформация при ОА коленных суставов может привести не только к потере хряща, но и к структурным изменениям субхондральной кости.

С. Hulet и соавт. [60] предложили методику определения МПК в субхондральных отделах бедренной и большеберцовой костей, включающую 7 зон измерений: R1, R2 — латеральные мышелки бедренной и большеберцовой костей, R6, R7 — медиальные мышелки бедренной и большеберцовой костей, R3, R4, R5 — участки по обе стороны от бугорков большеберцовой кости. Е. Murphy и соавт. [61] оценивали МПК в 14 зонах: 7 в дистальном отделе бедренной кости и 7 в проксимальном отделе большеберцовой кости. Ширина зон была постоянной. При сканировании бедренной кости зона R1 являлась самой нижней частью бедра и располагалась на 1 мм выше межмышелковой области. Высота каждой последующей области была увеличена на 1 мм. Следовательно, зона R7 находилась в дистальном отделе исследуемой области на расстоянии 7 мм от первоначальной точки. В большеберцовой кости зоны интереса были определены аналогичным образом: R1 — самая проксимальная часть кости, т. е. 1 мм от вершины большеберцовых мышелков, а R7 — на 7 мм ниже зоны R1. Разработка такого метода позволяет контролировать периартикулярную плотность костной ткани в динамике и прогнозировать прогрессирование заболевания.

Вовлечение в патологический процесс при ОА субхондральной кости, выявлявшееся при скинтиграфическом исследовании, впервые описали Р. Дьерре и соавт. [5], показавшие, что повышенное накопление радиоизотопов в субхондральной кости можно увидеть при сканировании коленных суставов еще до появления рентгено-

логических изменений, характерных для ОА. В пятилетнем проспективном исследовании, в которое были включены 94 пациента с ОА коленных суставов, продемонстрировано наличие ассоциации между прогрессированием ССЩ при ОА и повышенным накоплением технеция-99 по данным скинтиграфии. 34% больных, у которых отмечалось значительное накопление радионуклида в субхондральной зоне, продемонстрировали ССЩ более чем на 2 мм за период наблюдения, в то время как у больных с неизменной скинтиграфической картиной прогрессирования заболевания не наблюдалось. Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что активацию процессов ремоделирования в субхондральных отделах можно рассматривать в качестве предиктора потери суставного хряща. Эти данные были подтверждены и в других работах. При гистологическом исследовании субхондральных отделов большеберцовой кости при ОА в начальных стадиях было выявлено увеличение резорбции и повышенное костеобразование [62]. Подобные результаты были получены и на экспериментальных моделях ОА, которые показали, что изменения в субхондральной кости происходят на самых ранних этапах развития заболевания. Так, Т. Науами и соавт. [63] индуцировали ОА коленных суставов крыс с помощью стандартного рассечения передней крестообразной связки либо его комбинации с резекцией медиального мениска. Результаты гистоморфологического анализа показали усиление костной резорбции на ранних стадиях после повреждения, и это предшествовало последующей деградации хряща. Изменения в хряще в виде поверхностных дефектов, сосудистой инвазии, уменьшения числа хондроцитов и потери протеогликанов наблюдались через 2 нед после оперативного вмешательства; уже после появления изменений в субхондральной кости. Однако через 10 нед объем кости значительно увеличился за счет усиления костеобразования и начала роста остеофитов. Данные этого исследования еще раз продемонстрировали смену фаз ремоделирования в субхондральной кости и подтвердили его роль в патогенезе ОА. Похожие результаты были получены также на модели ОА у морских свинок [64]. Все эти исследования показали, что изменения костной структуры возникают уже в начале заболевания. Вероятно, они могут увеличивать потерю хряща, делая его более уязвимым к нагрузкам.

Использование МРТ при ОА расширило границы диагностики и дало возможность оценить структуры сустава в целом. Такая оценка обычно выполняется с помощью методики WORMS [65]. При этом учитываются 14 параметров: поражение костного мозга, изменения субхондральной кости, краевые остеофиты, целостность суставного хряща, медиального и латерального мениска, передней и задней крестообразных связок, медиальной и латеральной коллатеральных связок, наличие синовиита, внутрисуставных тел, периартикулярных кист, бурсита. Деформация суставных поверхностей оценивается по степени отклонения их контуров от нормы на нескольких томографических изображениях.

В 2009 г. проведено проспективное многоцентровое исследование MOST, в которое были включены 1025 пациентов. Данные МРТ оценивались по методике WORMS в начале исследования и после 30 мес наблюдения. Авторы обнаружили высокую корреляцию отека костного мозга (ОКМ) с изменениями субхондральной кости в той же об-

ласти. Кроме того, изначальное наличие отека являлось предиктором прогрессирования изменений в субхондральной кости [66].

Наличие ОКМ, по мнению большинства авторов, является одним из самых значимых факторов прогрессирования заболевания. Так, О.-Р. Pelletier и соавт. [4] провели двухлетнее исследование, включавшее 107 пациентов с гонартрозом, целью которого было определить ФР (демографические, клинические, рентгенологические и МРТ-изменения) прогрессирования ОА коленных суставов. Средний возраст больных составил $62,4 \pm 7,5$ года, 64% пациентов были женщины. Через 2 года наблюдения наибольшая потеря объема хряща фиксировалась в медиальном отделе коленных суставов и уменьшение объема хряща ассоциировалось с наличием у пациентов в начале исследования таких факторов, как женский пол, высокий ИМТ, интенсивная боль в суставах, ССШ, поражение менисков различной степени выраженности и ОКМ. Более детальный анализ выявил наибольшую потерю объема хряща в центральной части большеберцового плато и медиального мыщелка бедренной кости. Кроме того, это исследование показало, что наличие ОКМ является ФР быстрой потери хряща не только в медиальном отделе, но и во всем коленном суставе. Наличие ОКМ при ОА коленных суставов в первые годы болезни рассматривается как предиктор более быстрого прогрессирования заболевания [31].

Аналогичные результаты были получены в исследовании D.T. Felson и соавт. [67]. Они наблюдали 223 пациента с гонартрозом в возрасте 45 лет и старше, МРТ проводилась через 15 и 30 мес. Очаги ОКМ в медиальных отделах коленного сустава выявлялись в основном при наличии его варусной деформации, а латеральное поражение — у пациентов с вальгусной деформацией. В конце наблюдения рентгенологическое прогрессирование ОА при наличии отека в медиальном отделе обнаружено у 36,0%, а при отсутствии — у 8,1% пациентов, а при наличии и отсутствии отека в латеральном отделе — у 25 и 5,5% соответственно [67].

Таким образом, ОКМ выделяется в качестве ФР структурных изменений при гонартрозе, однако его связь с прогрессированием ОА, по-видимому, отчасти объясняется и наличием деформаций суставов. Кроме того, по данным других авторов [68], отсутствие отека и изменений в субхондральной кости на МРТ является предиктором отсутствия прогрессирования хондропатии через год.

В двухлетнем исследовании S.K. Tanamas и соавт. [69] было показано, что для прогрессирования ОА имеет значение не только наличие очагов ОКМ, но и их сочетание с субхондральными кистами (132 пациента с ОА коленных суставов).

Однако имеются данные о том, что наличие ОКМ может быть непостоянным признаком и поэтому не может служить предиктором прогрессирования заболевания [70]. При исследовании 67 пациентов с ОА (42 мужчины и 25 женщин; всего 72 сустава) по данным МРТ бедренных головок были выявлены очаги ОКМ. При динамическом наблюдении оказалось, что у 57 из этих больных очаги отека были проходящими, а у 15 постоянными. При наличии постоянных очагов важное значение имело обязательное присутствие изменений в субхондральной кости.

Некоторые авторы связывают наличие ОКМ с сильной болью в суставах. Так, M.F. Sowers и соавт. [71] наблюдали 4 группы по 30 человек в каждой: 1-я включала больных ОА с болями в суставах, 2-я — ОА без болей, 3-я — с болями в суставах, но без диагностированного ОА, 4-я — здоровый контроль. Очаги ОКМ площадью $>1 \text{ см}^2$ значительно чаще встречались у пациентов с ОА при наличии болей в суставах, чем в других группах. Признаки дефекта хряща определялись в 75% обследованных коленных суставов, причем в 35% случаев фиксировалось поражение всей толщины хряща, и эти изменения тоже чаще встречались у больных манифестным ОА. Сходные результаты получили C.W. Hayes и соавт. [72], которые обнаружили ОКМ в 57% случаев (из 232 коленных суставов), причем очаги $<1 \text{ см}^2$ встречались у 41% больных, а $>1 \text{ см}^2$ — у 16%. Эти изменения у больных ОА выявлялись чаще, чем в группах контроля, и были связаны с наличием дефектов хряща, поражением мениска, наличием остеофитов, субхондральных кист, склероза и синовита. А эти факторы были тесно связаны с увеличением стадии ОА.

Однако существует и противоположная точка зрения, а именно — отсутствие ассоциации ОКМ с интенсивной болью в суставах при ОА. Эти данные были получены при МРТ коленных суставов у 205 пациентов с гонартрозом [73].

Наличие ОКМ может быть предиктором появления боли и дегградации хряща у пациентов до возникновения признаков ОА. Так, в работе A.E. Wluka и соавт. [74] проведена оценка взаимосвязи наличия ОКМ в начале исследования с формированием дефектов хряща через 2 года у 271 здоровой женщины. Отмечалось значимое прогрессирование дефектов хряща у больных, имеющих ОКМ при первичном обследовании, по сравнению с группой лиц без ОКМ, причем при наличии крупного очага ежегодная потеря объема хряща составляла около $46,4 \text{ мм}^3$. Похожие результаты были получены и в другом исследовании, где распространенность и тяжесть поражения костного мозга коррелировали с потерей хряща, а тяжесть поражения костного мозга — с риском эндопротезирования коленного сустава в течение 4 лет наблюдения [75].

Некоторые исследователи считают наличие ОКМ маркером не только прогрессирования ОА, но и развития остеонекроза. Сочетание ОКМ с некрозом является значимым ФР увеличения интенсивности боли в суставах, а наличие некротического объема в размере 30% и более может быть важным предиктором усиления боли в будущем [76, 77].

Использование инструментальных методов исследования помогает выявить различные структурные изменения в суставах. Приведенные выше методы расширяют диагностические возможности и позволяют прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

МРТ в конечном итоге может заменить рентгенографию как метод выбора для оценки структурного прогрессирования ОА. Однако интерпретация изменений хряща на МРТ все еще трудна, поэтому измерение ширины суставной щели на рентгенограмме является наиболее востребованным и широко используемым методом для оценки структурных изменений при ОА.

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства взаимосвязи между прогрессированием ОА коленных суставов и синовитом, высоким ИМТ,

ОКМ, МПК, деформацией коленных суставов (варусная/вальгусная) и другими факторами. Несмотря на множество проведенных исследований, результаты остаются противоречивыми, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Кроме того, в представленных работах, как правило, факторы прогрессирования определялись либо по клиническим данным, либо с использованием отдельных инструментальных исследований, а комплексная оценка не проводилась.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА. Проблема остеоартроза в начале XXI века. *Consilium Medicum*. 2000;2(6):61–4. [Nasonova VA. Osteoarthritis problem at the beginning of the XXI century. *Consilium Medicum*. 2000;2(6):61–4. (In Russ.)]
- Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Sep;13(9):769–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2005.04.014>.
- Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, et al. Quantitative magnetic resonance imaging evaluation of knee osteoarthritis progression over two years and correlation with clinical symptoms and radiologic changes. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):476–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20000>.
- Pelletier JP, Raynauld JP, Berthiaume MJ, et al. Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2272>.
- Dieppe P, Cushnaghan J, Young P, Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis*. 1993 Aug;52(8):557–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.52.8.557>.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1995;38(10):1500–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780381017>.
- Miyazaki T, Wada M, Kawahara H, et al. Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):617–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.7.617>.
- Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenburg HA. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*. 1992 Aug;51(8):932–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.51.8.932>.
- Wolfe F, Lane NE. The longterm outcome of osteoarthritis: rates and predictors of joint space narrowing in symptomatic patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2002 Jan;29(1):139–46.
- Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1447–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.33508>.
- Grazio S, Balen D. Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis. *Lijec Vjesn*. 2009;131(1–2):22–6.
- Lementowski PW, Zelicof SB. Obesity and osteoarthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2008 Mar;37(3):148–51.
- Nebel MB, Sims EL, Keefe FJ, et al. The relationship of self-reported pain and functional impairment to gait mechanics in overweight and obese persons with knee osteoarthritis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2009 Nov;90(11):1874–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2009.07.010>.
- Reijman M, Pols HA, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):158–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.053538>.
- Felson DT, Goggins J, Niu J, et al. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3904–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20726>.
- Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(1):53–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.54.1.53>.
- Cooper C, Snow S, McAlindon TE, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):995–1000. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200005\)43:5%3C995::AID-ANR6%3E3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200005)43:5%3C995::AID-ANR6%3E3.0.CO;2-1).
- Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis*. 1994;(53):565–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.53.9.565>.
- Niu J, Zhang YQ, Torner J, et al. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3):329–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24337>.
- Belo JN, Berger MY, Reijman M, et al. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):13–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22475>.
- Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, et al. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1204–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22515>.
- Sharma L, Song J, Felson DT, et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA*. 2001;286(2):188–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.2.188>.
- Tanamas SI, Hanna FS, Cicuttini FM, et al. Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):459–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24336>.
- Cerejo R, Dunlop DD, Cahue S, et al. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2632–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10530>.
- Wenham CY, Conaghan PG. Optimising pain control in osteoarthritis. *Practitioner*. 2010 Dec;254(1735):23–6.
- Mazzuca SA, Brandt KD, Schauwecker DS, et al. Severity of joint pain and Kellgren-Lawrence grade at baseline are better predictors of joint space narrowing than bone scintigraphy in obese women with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1540–6.
- Conaghan PG, D'Agostino MA, Le Bars M, et al. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):644–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099564>.
- Spector TD, Dacre JE, Harris PA, Huskisson EC. Radiological progression of osteoarthritis: an 11 year follow up study of the knee. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1107–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.51.10.1107>.
- Lanyon P, O'Reilly S, Jones A, Doherty M. Radiographic assessment of symptomatic knee osteoarthritis in the community: definitions and normal joint space. *Ann Rheum Dis*. 1998

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.

- Oct;57(10):595–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.57.10.595>.
30. Cicuttini FM, Baker J, Hart DJ, Spector TD. Association of pain with radiological changes in different compartments and views of the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996;4(2):143–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584\(05\)80323-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584(05)80323-1).
 31. Зайцева ЕМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ. Оценка минеральной плотности костной ткани субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей при гонартрозе. Научно-практическая ревматология. 2005;(1):27–30. [Zaitseva EM, Smirnov AV, Alekseeva LI. Assessment of femur and tibia subchondral parts mineral bone density in gonarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(1):27–30. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-552>.
 32. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, et al. Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1992;19(12):1943–9.
 33. Odding E, Valkenburg HA, Algra D, et al. Associations of radiological osteoarthritis of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:203–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.57.4.203>.
 34. Biswal S, Hastie T, Andriacchi TP, et al. Risk factors for progressive cartilage loss in the knee: a longitudinal magnetic resonance imaging study in forty-three patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2884–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10573>.
 35. Amin S, Guermazi A, Lavalley MP, et al. Complete anterior cruciate ligament tear and the risk for cartilage loss and progression of symptoms in men and women with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(8):897–902. DOI: 10.1016/j.joca.2007.11.005.
 36. Чичасова НВ. Проблема боли при остеоартрозе. Лечащий врач. 2007;(2):50–6. [Chichasova NV. Pain problem at osteoarthrosis. *Lechashchii vrach*. 2007;(2):50–6. (In Russ.)]
 37. Олюнин ЮА. Хроническая ревматическая боль. Особенности развития и принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2013;21(6):304–9. [Olyunin YuA. Chronic rheumatic pain. Features of development and principles of treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(6):304–9. (In Russ.)]
 38. Олюнин ЮА. Хронический синовит в ревматологии. Оценка активности и тактика лечения. Русский медицинский журнал. 2005;13(8):548–51. [Olyunin YuA. The chronic synovitis in rheumatology. Assessment of activity and tactics of treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(8):548–51. (In Russ.)]
 39. Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 May;13(5):361–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2005.01.005>.
 40. Hill CL, Hunter DJ, Niu J, et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1599–603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.067470>.
 41. Ding C, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Meniscal tear as an osteoarthritis risk factor in a largely non-osteoarthritic cohort: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2007;34(4):776–84.
 42. Hunter DJ, Zhang YQ, Niu JB, et al. The association of meniscal pathologic changes with cartilage loss in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):795–801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21724>.
 43. Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, et al. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1993;36(12):1671–80. DOI: 10.1002/art.1780361205.
 44. Naitou K, Kushida K, Takahashi M, et al. Bone mineral density and bone turnover in patients with knee osteoarthritis compared with generalized osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(5):325–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002230010068>.
 45. Колесник ТВ, Алексеева ЛИ, Смирнов АВ, Демин НВ. Вариабельность минеральной плотности костной ткани и полиморфизм гонартроза. Научно-практическая ревматология. 2005;(6):8–11. [Kolesnik TV, Alekseeva LI, Smirnov AV, Demin NV. Variability of bone mineral density and knee osteoarthritis polymorphism. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(6):8–11. (In Russ.)]
 46. Bergink AP, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, et al. Bone mineral density and vertebral fracture history are associated with incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2005;37(4):446–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.001>.
 47. Hart DJ, Cronin C, Daniels M, et al. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):92–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200201\)46:1%3C92::AID-ART10057%3E3.0.CO;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200201)46:1%3C92::AID-ART10057%3E3.0.CO;2-#).
 48. Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in woman: Framingham Study. *J Rheumatol*. 2000;27(4):1032–7.
 49. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):163–8. DOI: 10.1136/ard.2008.099531.
 50. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD. Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S45–8.
 51. Алексеева ЛИ, Беневоленская ЛИ, Михайлов ЕЕ, Смирнов АВ. Распространенность остеоартроза коленных суставов и суставов кистей среди лиц с различными показателями плотности костной массы. В кн.: Тезисы Третьего Российского симпозиума по остеопорозу. Санкт-Петербург; 2000. 78 с. [Alekseeva LI, Benevolenskaya LI, Mikhailov EE, Smirnov AV. Prevalence of osteoarthrosis of knee joints and joints of brushes among persons with various indicators of density of bone weight. In: *Tezisy Tre't'ego Rossiiskogo simpoziuma po osteoporozu* [Theses of the Third Russian symposium on osteoporosis]. St-Petersburg; 2000. 78 p.]
 52. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Forearm bone mineral density in postmenopausal women with osteoarthritis of the knee. *J Orthop Sci*. 2002;7(1):19–25. DOI: 10.1007/s00223-001-1054-6.
 53. Karvonen RL, Miller PR, Nelson DA, et al. Periaricular osteoporosis in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2187–94.
 54. Bruyere O, Dardenne C, Lejeune E, et al. Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femoro-tibial compartment in patients with knee osteoarthritis. *Bone*. 2003 May;32(5):541–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(03\)00059-0](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(03)00059-0).
 55. Dore D, Quinn S, Ding C, et al. Subchondral bone and cartilage damage: a prospective study in older adults. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul;62(7):1967–73. DOI: 10.1002/art.27467.
 56. Abdin-Mohamed M, Jameson K, Dennison E, et al. Volumetric bone mineral density of the tibia is not increased in subjects with radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(2):174–7. DOI: 10.1016/j.joca.2008.06.004.
 57. Dore D, Quinn S, Ding C, et al. Correlates of subchondral BMD: a cross-sectional study. *J Bone Miner Res*. 2009 Dec;24(12):2007–15. DOI: 10.1359/jbmr.090532.
 58. Hulet C, Sabatier JP, Souquet D, et al. Distribution of bone mineral density at the proximal tibia in knee osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2002 Oct;71(4):315–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-001-2112-9>.
 59. Akamatsu Y, Mitsugi N, Taki N, et al. Relationship between low

- bone mineral density and varus deformity in postmenopausal women with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):592–7. DOI: 10.3899/jrheum.080699.
60. Hulet C, Sabatier JP, Schiltz D, et al. Dual x-ray absorptiometry assessment of bone density of the proximal tibia in advanced-stage degenerative disease of the knee. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2001 Feb 1;87(1):50–60.
 61. Murphy E, Bresnihan B, FitzGerald O. Validated measurement of periarticular bone mineral density at the knee joint by dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jan;60(1):8–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.1.8>.
 62. Ding M, Danielsen CC, Hvid I. Bone density does not reflect mechanical properties in early-stage arthrosis. *Acta Orthop Scand*. 2001 Apr;72(2):181–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/000164701317323444>.
 63. Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y, et al. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone*. 2006 Feb;38(2):234–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2005.08.007>.
 64. Anderson-MacKenzie JM, Quasnicka HL, Starr RL, et al. Fundamental subchondral bone changes in spontaneous knee osteoarthritis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Jan;37(1):224–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2004.06.016>.
 65. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Mar;12(3):177–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2003.11.003>.
 66. Roemer FW, Neogi T, Nevitt MC, et al. Subchondral bone marrow lesions are highly associated with, and predict subchondral bone attrition longitudinally: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jan;18(1):47–53. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.018. Epub 2009 Sep 10.
 67. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2003;139:330–6. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_1-200309020-00008.
 68. Pessis E, Drape JL, Ravaud P, et al. Assessment of progression in knee osteoarthritis: results of a 1 year study comparing arthroscopy and MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 May;11(5):361–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00049-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00049-9).
 69. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, et al. The association between subchondral bone cysts and tibial cartilage volume and risk of joint replacement in people with knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R58. DOI: 10.1186/ar2971.
 70. Vande Berg BC, Malghem JJ, Lecouvet FE, et al. Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings. *Radiology*. 1999 Aug;212(2):527–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.212.2.r99au03527>.
 71. Sowers MF, Hayes C, Jamadar D, et al. Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Jun;11(6):387–93. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00080-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00080-3).
 72. Hayes CW, Jamadar DA, Welch GW, et al. Osteoarthritis of the knee: comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):998–1007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2373041989>.
 73. Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RY, et al. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):811–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2393050253>.
 74. Wluka AE, Wang Y, Davies-Tuck M, et al. Bone marrow lesions predict progression of cartilage defects and loss of cartilage volume in healthy middle-aged adults without knee pain over 2 yrs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Sep;47(9):1392–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ken237.
 75. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, et al. Bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2413–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq286. Epub 2010 Sep 7.
 76. Lida S, Harada Y, Shimizu K, et al. Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Mar;174(3):735–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.174.3.1740735>.
 77. Ito H, Matsuno T, Minami A. Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jun;186(6):1761–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.0086>.

Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом

Таскина Е.А., Алексеева Л.И.

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

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

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Contact: Elena Taskina; braell@mail.ru

Поступила 28.04.14

Данный обзор посвящен рассмотрению факторов риска (ФР) развития остеопороза (ОП) у больных ревматоидным артритом (РА) — как связанных с основным заболеванием, так и не связанных. Предполагается, что наиболее значимыми предикторами снижения минеральной плотности кости являются тяжелое течение РА, выраженная функциональная недостаточность по HAQ, терапия глюкокортикоидами, пожилой возраст, недостаточная масса тела или низкий индекс массы тела, наличие менопаузы. Однако, несмотря на большое количество проведенных исследований, результаты по ФР ОП остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; факторы риска.

Для ссылки: Таскина ЕА, Алексеева ЛИ. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):562–571.

RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Taskina E.A., Alekseeva L.I.

The present review is devoted to the risk factors of osteoporosis progression in patients with rheumatoid arthritis (RA), both relevant and irrelevant to the main disease. It is assumed that the most important predictors of the bone mineral density decrease is severe course of RA, significant functional disability (according to HAQ), glucocorticoid therapy, elderly age, low body mass index and menopause. However, despite the vast amount of studies, results on the risk factors of osteoporosis remain ambiguous and require further investigation.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoporosis; risk factors.

Reference: Taskina EA, Alekseeva LI. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis.

Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):562–571.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-562-571>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим артритом и частым поражением внутренних органов [1]. РА является одним из наиболее распространенных среди воспалительных ревматических заболеваний, и его частота в общей популяции составляет 1% [2–5], а у людей старше 65 лет достигает 3% [6].

Несмотря на значительный прогресс в лечении РА, продолжительность жизни больных существенно ниже, чем в популяции. Это объясняется не только течением самого заболевания, но и его сочетанием с сердечно-сосудистой патологией, развитием серьезных инфекций, амилоидоза и вторичного остеопороза (ОП) [7–11].

Следует подчеркнуть, что локальный ОП представляет собой хорошо известное раннее проявление РА [12–16]. Околосуставной ОП развивается до образования костных эрозий и является одним из диагностических признаков РА. Кроме околосуставного ОП, уже в первые годы от начала РА происходит генерализованная потеря костной массы [12, 16–19]. Доказано, что ежегодная потеря минеральной плотности кости (МПК) у больных РА более выражена по сравнению с популяционными данными. Например, в Роттердамском исследовании [20], включавшем 4333 человека (без РА) в возрасте старше 55 лет, было выявлено снижение МПК через 2 года с момента на-

чала исследования на 0,4% у мужчин и на 0,6% у женщин. У больных с ранней стадией РА в той же возрастной группе, согласно исследованию BeSt, МПК в шейке бедра уменьшалась на 1,4 и 1,5% соответственно уже через год после начала исследования, несмотря на то что все пациенты получали базисную терапию. В предыдущих исследованиях ежегодное снижение МПК колебалось от 0,3 до 2,4% в поясничном отделе позвоночника и от 0,1 до 4,3% в шейке бедренной кости [12, 22–26].

При РА во всех возрастных группах больных наблюдается увеличение частоты ОП. По данным разных исследований, она варьирует от 4 до 56% [7, 27–48]. Расхождение данных по частоте ОП отчасти объясняется различной методологией исследований, количеством больных, включенных в исследование, этнической принадлежностью пациентов и гетерогенностью РА.

Факторы риска (ФР) развития ОП при РА изучены недостаточно. Условно их можно разделить на две большие группы: не зависящие от основного заболевания и связанные с ним. К ФР, связанным с РА, относятся: хроническое воспаление (приводящее к активации клеточного иммунитета и повышенной продукции провоспалительных цитокинов); снижение функциональной активности больных; активность и длительность РА; деструктивные изменения в суставах; негативное влияние на обмен костной

ткани ряда лекарственных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК). К ФР развития ОП, не зависящим от РА, относятся: женский пол, возраст старше 65 лет, низкая МПК, индекс массы тела (ИМТ) $<20 \text{ кг/м}^2$ и/или масса тела $<57 \text{ кг}$, предшествующие переломы, склонность к падениям, семейный анамнез ОП, курение, гипогонадизм, злоупотребление алкоголем, недостаточное потребление кальция с пищей, дефицит витамина D, низкий уровень физической активности. Абсолютный и относительный вклад каждого из этих факторов в развитие ОП при РА точно не установлен. Предполагается, что наиболее важными из них являются [31] тяжелое течение РА, терапия ГК, иммобилизация, пожилой возраст, пониженная масса тела или низкий ИМТ. Сочетание у одного пациента нескольких ФР развития ОП имеет кумулятивный эффект, при увеличении их числа риск развития ОП возрастает.

Факторы риска развития остеопороза, связанные с ревматоидным артритом

Большинство авторов выделяют в качестве значимого предиктора развития ОП или снижения МПК у больных РА функциональную недостаточность (ФН), оцениваемую по HAQ [27, 29, 37, 41, 43, 49, 50]. Так, в масштабном исследовании CORRONA [50], включавшем 8419 женщин с РА, была выявлена значимая обратная взаимосвязь между значениями модифицированного HAQ (MHAQ) [51] и Т-критерием в поясничном отделе позвоночника и бедре в целом. Авторами был сделан вывод о том, что на снижение МПК у женщин с РА наибольшее влияние оказывают высокие значения MHAQ и менопаузальный статус. L. Sinigaglia и соавт. [29], наблюдавшие 925 больных РА, чаще выявляли ОП у пациентов, имеющих более выраженную ФН по HAQ. Логистический анализ подтвердил, что HAQ является независимым предиктором развития ОП. Т.К. Kvein и соавт. [27] тоже отметили, что высокие значения MHAQ ($\geq 1,5$) независимо ассоциируются с низкими значениями МПК (Т-критерий меньше -1) в шейке бедренной кости и бедре в целом. G. Naugeberg и соавт. [7] сообщают, что высокий MHAQ является предиктором снижения МПК в проксимальном отделе бедра ($p=0,002$) и шейке бедра ($p=0,008$), но не в позвоночнике ($p=0,24$). Схожие результаты были получены в более поздней работе S. Sugiguchi и соавт. [52], наблюдавших 105 женщин с низкой активностью РА.

Вместе с тем имеются и противоположные данные. Так, при двухгодичном проспективном наблюдении 366 больных со средней длительностью РА $13,1 \pm 9,6$ года норвежские авторы [24] не обнаружили связи между MHAQ и снижением МПК в позвоночнике, бедре в целом и в шейке бедра. Аналогичные результаты представлены и в ряде других работ [34, 36, 38, 39, 45, 48, 53, 54]. При исследовании больных с ранним РА М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42] тоже не подтвердили связи HAQ со снижением МПК как в бедре целом, так и в позвоночнике. Противоречивые результаты о взаимосвязи ФН и снижения МПК диктуют необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

Одним из неоднозначных факторов, влияющих на МПК, является **длительность РА**. Например, в исследовании L. Sinigaglia и соавт. [29] были выявлены различия между женщинами с ОП и без ОП по длительности РА ($p<0,02$). Однако по данным логистического анализа на

развитие ОП влияли только возраст, менопауза, ФН по HAQ и прием ГК. D. Solomon и соавт. [45] обнаружили корреляцию между МПК в проксимальном отделе бедра и длительностью РА при обследовании 163 женщин в возрасте постменопаузы. Как и в предыдущей работе, многофакторный анализ показал, что на МПК бедра в целом оказывали влияние только возраст и ИМТ. Схожие результаты были выявлены в ранее опубликованной работе Н. Kröger и соавт. [55]. Эти данные подтверждаются результатами целого ряда работ, где тоже не было получено доказательств влияния длительности РА на риск развития ОП и/или снижения МПК [7, 34, 36, 38, 48, 49, 54, 56, 57]. Напротив, у больных с ранней стадией РА в исследовании М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42] по мере увеличения длительности болезни возрастал риск развития ОП и снижения МПК в проксимальном отделе бедра. Достоверные различия между группами с ОП и без него по длительности РА показали K.S. Sarkis и соавт. [53]. Так, длительность РА у больных с ОП составила $10,2 \pm 5,5$ года, а без ОП — $5,1 \pm 4,5$ года ($p=0,03$). Аналогичные данные приводятся и в других работах [32, 44, 53, 58]. Возможно, противоречия представленных данных объясняются тем, что увеличение длительности РА ассоциируется с уменьшением МПК и развитием ОП опосредованно, и главную роль здесь могут играть возраст, ФН и длительный прием ГК, что тоже требует дальнейших исследований.

Немаловажным фактором, ассоциирующимся со снижением МПК, являются **деструктивные изменения в кистях и стопах**. Известно, что через 3–5 лет от начала РА эрозии выявляются у 30–50% больных [3, 59]. Предполагают, что развитие эрозий и ОП при РА — проявления одного патогенетического механизма [60], где ключевую роль играет дисбаланс между процессами костной резорбции и костеобразования. Подтверждением этого служат работы, выявляющие связь между рентгенологическими изменениями (в том числе по индексу Ларсена) в кистях, дистальных отделах стоп и снижением МПК/развитием ОП [32–34, 36, 49, 52, 61, 62]. Лишь в единичных исследованиях [39, 63] не доказана ассоциация между счетом Ларсена и МПК.

Имеется незначительное количество работ, изучавших взаимосвязь МПК с **индексом Шарпа**. В проспективном исследовании BeSt [21], включавшем 342 больных РА с ранней стадией, было выявлено, что суммарный счет Шарпа независимо связан с потерей МПК как в проксимальном отделе бедра, так и в позвоночнике. В более поздней работе, выполненной этим же коллективом авторов [64], была подтверждена связь между увеличением количества эрозий (по методу Шарпа) в течение года и снижением МПК в бедре в целом, но не в позвоночнике. В недавно опубликованном двухгодичном исследовании М.С. van der Goes и соавт. [65], включавшем 236 больных с ранней стадией РА, напротив, была продемонстрирована негативная ассоциация суммарного счета Шарпа с МПК позвоночника ($p=0,03$).

Существует ряд работ, подвергающих сомнению взаимосвязь счета рентгенологических изменений по Шарпу с риском развития ОП. Так, D.H. Solomon и соавт. [45] обнаружили корреляцию между числом эрозий по Шарпу и МПК в проксимальном отделе бедра. Однако при поправке на другие факторы (возраст больного, ИМТ) эта связь утратила свою силу. М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42]

тоже не выявили влияния суммарного счета Шарпа на снижение МПК в позвоночнике и бедре в целом. Возможно, такие результаты связаны с незначительной длительностью РА (в среднем 6 мес) у больных, включенных в исследование. У пациентов с большей длительностью РА была продемонстрирована достоверная взаимосвязь между МПК и индексом Шарпа [21].

Имеются данные о том, что наличие у больных **ревматоидного фактора (РФ)** ассоциируется с уменьшением МПК. Так, D.H. Solomon и соавт. [45] у 97 РФ-позитивных женщин выявили более низкие значения МПК в проксимальном отделе бедра, чем у 57 серонегативных больных.

В исследовании по изучению ФР, способствующих уменьшению МПК при РА, включавшем 394 пациента, G. Naugeberg и соавт. [7] в многофакторном регрессионном анализе подтвердили взаимосвязь между позитивностью по РФ и снижением МПК в шейке бедра ($p=0,026$). A. Savickiene и A. Baranauskaite [32], E.A. Aguilar-Chavez и соавт. [56] тоже отметили корреляцию между МПК бедра в целом и РФ. Напротив, в работах M.C. van der Goes и соавт. [65], M. Güler-Yüksel и соавт. [42] была продемонстрирована негативная связь РФ с МПК позвоночника, но не с МПК проксимального отдела бедра.

Существуют также работы, в которых не было выявлено взаимосвязи между РФ и МПК [21, 34, 36, 44, 49, 64]. Противоречивые результаты могут объясняться различной давностью заболевания и различными схемами проводимой терапии. В большей части работ, где не было выявлено ассоциации между РФ и МПК, принимали участие больные с ранней стадией РА.

Некоторые авторы среди ФР развития ОП при РА отмечают и активность по **DAS28**. В частности, C. Book и соавт. [43] в двухлетнем проспективном исследовании показали, что высокая активность по DAS28 является независимым предиктором снижения МПК в поясничном отделе позвоночника у больных с ранним РА. В исследовании принимали участие 97 женщин, средний возраст которых составил 58 лет. Схожие данные были получены в работе M.C. van der Goes и соавт. [65]. В двухгодичном рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 236 больных с ранней стадией РА, они продемонстрировали, что высокие значения DAS28 являются независимой переменной, негативно влияющей на МПК как в бедре, так и в позвоночнике. C.A. Wijbrandts и соавт. [44] установили отрицательную корреляцию (средней силы) между DAS28 и МПК в шейке бедренной кости и позвоночнике у больных, длительно страдающих РА. В рандомизированном исследовании B. Tengstrand и соавт. [66] выявлена ассоциация между снижением МПК в области больших вертелов и высокими значениями DAS28.

Однако многие авторы не подтверждают взаимосвязи между DAS28 и развитием вторичного ОП [27, 34–36, 42, 45, 48, 49, 57, 61]. Неоднозначные результаты, полученные в исследованиях, могут быть связаны с разными методологическими подходами и принципами формирования групп больных.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи активности РА и ОП требует дальнейшего изучения в крупных контролируемых проспективных рандомизированных исследованиях. Кроме того, во многих работах для оценки ак-

тивности использовался не сам индекс DAS, а его составляющие, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ), число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС).

По данным, полученным в исследованиях H. Kaz Kaz и соавт. [38], T.K. Kvein и соавт. [27], больные РА с ОП имели более высокие значения СОЭ, чем без ОП. В работе мексиканских ученых [56] с участием 130 женщин в постменопаузе, 40–75 лет (средний возраст 52 года), с длительностью РА 1–40 лет (средняя длительность 8 лет) была выявлена корреляция между СОЭ и МПК позвоночника и проксимального отдела бедра. Многофакторный регрессионный анализ подтвердил влияние СОЭ на МПК позвоночника. G.S. Nabib и S. Haj [67] тоже установили взаимосвязь между МПК в шейке бедренной кости и СОЭ у больных с недавно возникшим РА. Литовские ученые [32] выявили ассоциацию между МПК проксимального отдела бедра и СОЭ. В работе T.F. Tourinho и соавт. [62] принимали участие 78 женщин с сохраненным менструальным циклом (средний возраст $35,5 \pm 6,7$ года, средняя длительность РА $48,0 \pm 51,0$ мес). У них отмечалась обратная корреляция МПК в области шейки бедра и больших трохантеров с СОЭ. Однако в целом ряде исследований [24, 34–36, 39, 49, 68] было зафиксировано отсутствие ассоциации СОЭ с МПК.

При изучении взаимосвязи между МПК и уровнем СРБ, ЧБС, ЧПС были получены противоречивые результаты. В ряде работ [32, 44, 49, 67, 69] была обнаружена связь этих факторов и МПК. Например, T.K. Kvein и соавт. [27], которые обследовали 394 больных РА, выявили статистически значимые различия уровней СРБ при наличии и отсутствии ОП в шейке бедра и в проксимальном отделе бедра. Однако в работах других авторов [34, 38, 45, 54] эти данные не нашли подтверждения.

Роль ГК в развитии ОП подтверждена в большинстве крупных исследований [7, 24, 27, 29, 34, 37, 70]. Работа T.K. Kvein и соавт. [27] показала, что риск развития ОП при РА повышается у больных, принимающих ГК, в 2,91 раза для позвоночника, в 2,71 раза для проксимального отдела бедра и в 3,05 раза для шейки бедренной кости. В данном исследовании участвовали 394 женщины, средний возраст которых составил $54,8 \pm 11,6$ года. G. Naugeberg и соавт. [24] сообщили, что текущий прием ГК увеличивает риск возникновения ОП в позвоночнике и бедре в целом, но не в шейке бедра. P. Oelzner и соавт. [70] установили, что суммарная доза ГК является независимым ФР развития ОП у мужчин и женщин в постменопаузального возраста, но не у женщин с сохраненным менструальным циклом. Однако в целом ряде исследований не обнаружено влияния ГК на МПК [35, 36, 39, 40, 45, 48, 63, 71], в том числе у больных с ранним РА [21, 43, 53, 67]. А в недавно опубликованной работе C.A. Wijbrandts и соавт. [44] выявлено даже увеличение МПК при использовании низких доз ГК.

Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения о влиянии ГК на МПК у больных РА. Существует предположение, что негативное влияние ГК на МПК связано с их суточной дозой и длительностью приема. Адекватная терапия низкими дозами ГК ассоциируется с менее выраженным снижением МПК, чем лечение высокими дозами, а у некоторых больных может обладать антиостеопоретическим действием [44], так как замедляет

развитие эрозивного процесса, снижает активность заболевания и улучшает функциональный статус. Несмотря на это большинство авторов считают, что не существует «безопасной» дозы ГК, поскольку увеличение риска переломов происходит даже при их назначении в минимальных дозах [11, 72, 73]. Это связано с тем, что ГК подавляют процессы костеобразования и увеличивают костную резорбцию.

Некоторые исследователи выделяют в качестве потенциального ФР, приводящего к снижению МПК или к ОП, **лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)**. Так, в последние десятилетия XX в. обсуждался вопрос о негативном влиянии метотрексата (МТ) на МПК, после того как в детской онкологии были описаны случаи стресс-переломов нижних конечностей, возникших на фоне приема МТ. Однако при изучении влияния МТ на костную ткань у больных РА не отмечалось отрицательного воздействия препарата на МПК [37, 74–78]. Длительность приема МТ в этих работах составляла от 1 года до 6 лет, средняя дозировка — 10 мг (от 7,5 до 20 мг).

Что касается влияния лефлуномида на МПК, то в исследованиях *in vitro* был выявлен его ингибирующий эффект на остеокластогенез [79, 80]. Требуется дальнейшее изучение данного вопроса в крупных проспективных работах.

В 2007 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования М. Mazzantini и соавт. [41], в котором было показано, что у женщин с РА прием циклоспорина негативно влияет на МПК в шейке бедра ($p=0,04$). Кроме того, у больных, принимающих циклоспорин свыше 2 лет ($n=40$), ОП диагностировался достоверно чаще, чем при меньшей длительности лечения ($n=51$; 46,4 и 19,4%; $p=0,03$). При многофакторном анализе было подтверждено, что прием циклоспорина является независимым предиктором развития ОП в шейке бедренной кости, наряду с возрастом, ИМТ и высоким счетом HAQ. До сих пор не ясны патогенетические механизмы влияния циклоспорина на МПК как при ревматических заболеваниях, так и после трансплантации органов [81–83]. Существует мнение, что циклоспорин может увеличивать резорбцию кости посредством активации лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κB (RANKL) и ингибирования синтеза остеопротегерина (ОПГ) [84].

В. Tengstrand и соавт. [85], которые обследовали 104 мужчин, страдающих РА, выявили прямую взаимосвязь между МПК и приемом сульфасалазина. В многофакторном анализе было подтверждено положительное влияние сульфасалазина на МПК в области трохантеров.

Как видно из представленного материала, данный вопрос недостаточно изучен в литературе, что требует дальнейших исследований.

Таким образом, среди факторов, оказывающих влияние на возникновение ОП при РА, следует отметить: выраженные функциональные нарушения (высокие значения HAQ), длительность и тяжесть РА (высокую активность и выраженные рентгенологические изменения суставов кистей и стоп), позитивность по РФ, длительный прием ГК в больших дозах. Однако до сих пор не установлено, какие из этих факторов являются наиболее значимыми при развитии ОП.

Роль традиционных факторов риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом

Возраст является одним из основных предикторов развития ОП. С возрастом, особенно после 65 лет, постепенно уменьшается МПК и увеличивается риск развития ОП. Показано, что снижение массы трабекулярной кости начинается уже с 20, а уменьшение массы кортикальной кости — после 30 лет. После наступления менопаузы резорбция костей начинает усиливаться, в результате чего губчатые кости могут терять более 5% своей массы, а вся костная масса может уменьшаться на 1–1,5% ежегодно, и данный процесс может длиться до 15–20 лет после наступления менопаузы. В 2000 г. G. Haugeberg и соавт. [7] подтвердили влияние возраста на частоту развития ОП у больных РА. Так, у женщин 20–39 лет ($n=56$) ОП в L_{I–IV} выявлялся только в 1,8% случаев, а в шейке бедренной кости не обнаружен; в возрасте же 60–70 лет ($n=162$) ОП в L_{I–IV} выявлен у 31,5% женщин и в шейке бедра — у 28,6% женщин.

Значение возраста как ФР развития ОП и/или снижения МПК у пациентов с РА подтверждено большинством ученых [7, 28, 29, 32, 34, 36, 37, 40, 53, 54, 56, 65, 70]. Т.К. Kvein и соавт. [27] выявили, что возраст старше 60 лет имел наибольшее значение в возникновении ОП. Работа М. Mobini и соавт. [48] показала, что возраст старше 50 лет более чем в 4 раза увеличивает риск развития ОП и является одним из основных предикторов развития ОП при РА.

Некоторые авторы [33, 44] выявили ассоциацию возраста со снижением МПК в шейке бедренной кости, но не в поясничном отделе позвоночника. Другие [55], наоборот, установили взаимосвязь между возрастом и уменьшением МПК позвоночника. Существуют единичные работы, не подтвердившие взаимосвязь между снижением МПК и возрастом [24].

Неоднозначные данные получены по влиянию пола на МПК при РА. Учитывая, что развитие первичного ОП у мужчин происходит намного реже, чем у женщин, следовало бы ожидать подобной картины и у больных РА. Однако в ряде исследований показано, что женский пол не является ФР развития ОП при РА и частота ОП одинаково высока у мужчин и у женщин [86, 87]. Р. Oelzner и соавт. [70] изучали влияние пола и менопаузы на развитие ОП у больных РА. В исследовании приняли участие 108 мужчин (средний возраст $57,4 \pm 11,8$ года) и 443 женщины, 100 из них — с сохранным менструальным циклом (средний возраст $40,0 \pm 9,9$ года) и 343 — в постменопаузе (средний возраст $64,0 \pm 8,4$ года). ОП достоверно чаще выявлялся в группе постменопаузальных женщин (55,7%) и в группе мужчин (50,5%), у пациенток с сохраненным менструальным циклом ОП был диагностирован только в 18% случаев ($p < 0,001$). В работе G. Haugeberg и соавт. [89] у 94 мужчин с РА уменьшение МПК на одно стандартное отклонение (SD) по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника, в шейке бедра и бедре в целом наблюдалось достоверно чаще, чем в популяции мужчин идентичного возраста без РА. J.M. Nolla и соавт. [90], которые обследовали 187 испанских мужчин (из них 156 — старше 50 лет) с РА, выявили у них более низкую частоту ОП, чем у женщин соответствующего возраста.

М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42] обследовали 381 больного с ранней стадией РА (из них 109 мужчин). ОП в по-

ясничном отделе позвоночника был диагностирован у 9,3% мужчин и 8,9% женщин, в проксимальном отделе бедра — у 3,3 и 4,3% соответственно. Многофакторный регрессионный анализ выявил, что мужской пол способствует снижению МПК в поясничном отделе позвоночника. У женщин определяющим фактором, влияющим на развитие ОП, был не пол, а постменопаузальный статус.

G. Naugeberg и соавт. [24] в двухлетнем проспективном исследовании не выявили влияния пола на МПК.

Еще одним из значимых ФР развития ОП при РА является **наличие менопаузы**, которая ассоциируется со снижением уровня эстрогенов. При дефиците эстрогенов происходит увеличение резорбции костной ткани за счет снижения ее чувствительности к витамину D₃; повышения чувствительности к резорбтивному влиянию паратгормона; уменьшения синтеза кальцитонина; ингибирования всасывания кальция в кишечнике и повышения его экскреции; увеличения выработки провоспалительных цитокинов и факторов роста (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1 и 6, простагландина E₂, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, RANKL), которые способствуют увеличению активности остеокластов. Кроме того, подавляется синтез ОПГ и трансформирующего фактора роста β , в результате чего усиливаются остеокластогенез и апоптоз остеобластов. Соответственно вследствие гипэстрогемии повышенная костная резорбция, не компенсируемая адекватным костеобразованием, становится причиной необратимой потери кости. Имеются работы, в которых показано, что женщины с РА в постменопаузе, получавшие заместительную гормональную терапию препаратами эстрогенов, были подвержены меньшему риску развития ОП и остеопоротических переломов [91].

Роль менопаузы в развитии ОП и/или снижении МПК у больных РА подтверждена в большинстве исследований [32, 37, 50, 54, 68]. По данным L. Sinigaglia и соавт. [29], менопауза является одним из наиболее важных ФР развития ОП у женщин с РА. Как упоминалось выше, в исследовании M.C. Güler-Yüksel и соавт. [42] вероятность развития ОП в поясничном отделе позвоночника была выше у женщин в менопаузе. Однако не было выявлено связи менопаузы с развитием ОП и снижением МПК в проксимальном отделе бедренной кости.

M.C. Lodder и соавт. [36] выявили корреляцию между длительностью менопаузы и снижением МПК в бедре и позвоночнике. По данным H. Kröger и соавт. [55], длительность менопаузы негативно влияла только на МПК позвоночника, но не на шейку бедра.

M. Mobini и соавт. [48] не нашли ассоциации МПК с возрастом наступления менархе, менопаузы у больных РА. Оказалось, что женщины с ОП (n=39) и без ОП (n=82) не различались по возрасту наступления менархе и менопаузы. В то же время авторы продемонстрировали, что хирургическая менопауза влияла на развитие ОП в проксимальном отделе бедренной кости (p=0,04), но не в поясничном отделе позвоночника.

Большинство авторов считают низкие **ИМТ** [27–29, 33, 34, 36, 37, 41, 42, 45, 53–56, 70] и массу тела [7, 33, 53, 55, 62, 65] предикторами развития ОП или снижения МПК у больных РА. Точные механизмы, лежащие в основе благоприятного воздействия жировой ткани на МПК, досто-

верно неизвестны. Одни авторы утверждают, что жировая ткань — депо стероидных гормонов и способна самостоятельно синтезировать эстрогены за счет превращения андростендиола в эстрон (путем ароматизации) [92–95], уменьшая, таким образом, выработку провоспалительных цитокинов и факторов роста. Другие считают, что более высокая масса тела оказывает механическую нагрузку на кость, тем самым способствуя остеобластогенезу [93, 96]. Протективный эффект жировой массы на МПК связывают также с продукцией адипокинов [97–100], в первую очередь лептина. Исследования *in vitro* показали, что лептин блокирует остеокластогенез [101] и усиливает остеобластогенез [102, 103].

Поскольку ИМТ тесно коррелирует с МПК, люди с низкой массой тела наиболее подвержены риску развития ОП. Подтверждением этому служит работа T.K. Kvein и соавт. [27], в которой продемонстрированы достоверные различия ИМТ у больных РА с ОП и без ОП. При проведении логистического регрессионного анализа было выявлено, что у женщин с низким ИМТ увеличен шанс развития ОП в проксимальном отделе и в шейке бедренной кости, а также в поясничном отделе позвоночника. D. Solomon и соавт. [45] обнаружили взаимосвязь между низким ИМТ и МПК в бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника. При этом ИМТ был единственным фактором, ассоциирующимся с МПК в поясничном отделе позвоночника. Роль ИМТ в снижении МПК подтверждена авторами и при проведении многофакторного анализа. В данной работе приняли участие 163 женщины, имеющие менопаузу, в возрасте 62,4±9,0 года, страдающие РА в среднем 13,7±10,9 года.

В недавно опубликованной работе M. Mobini и соавт. [48], включавшей 121 женщину в возрасте 45–75 лет, тоже были выявлены достоверные различия по ИМТ между группами с ОП и без него. Для больных РА с ОП ИМТ составил 28,0±7,2 и 30,9±4,3 кг/м² для пациенток без ОП (p=0,01), причем у пациенток, имеющих ИМТ ниже 25 кг/м², риск развития ОП был почти в 4 раза выше, чем при более высоких значениях этого показателя.

Существуют также работы, не подтверждающие связи ИМТ со снижением МПК или развитием ОП [24, 32]. Так, G. Naugeberg и соавт. [24] обследовали 366 больных (298 женщин и 68 мужчин) в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст 55,9±11,1 года) с длительным анамнезом РА (средняя длительность РА 13,1±9,6 года). Среднее значение ИМТ составило 24,2±4,0 кг/м². При проведении регрессионного анализа было выявлено, что ИМТ не влиял на МПК в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и в шейке бедра.

Известно, что МПК у курильщиков в 1,5–2 раза ниже, чем у некурящих людей [104]. **Курение** отнесено к ФР развития и прогрессирования как ОП, так и РА [105–110]. До сих пор не ясно, как именно курение влияет на МПК: либо оно оказывает непосредственное прямое токсическое действие [111, 112], либо опосредованное через гормональную систему регулирования [113], либо воздействие оказывает совокупность этих факторов. На сегодняшний день доказано, что табачный дым обладает антиэстрогеновым эффектом [114] и способствует уменьшению всасывания кальция в кишечнике [115–118]. Кроме того, недавно выяснилось, что сам по себе никотин, входящий в состав табачного дыма [119],

способствует снижению пролиферации остеобластов, тем самым вызывая снижение МПК.

В литературе представлены противоречивые данные о взаимосвязи между курением и МПК у больных РА. М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42] выявили ассоциации между курением и уменьшением МПК, а также развитием ОП как в периферическом, так и в осевом скелете. Противоположные результаты были получены в исследовании OSTRAL [34], в котором принимали участие 150 женщин, преимущественно постменопаузального возраста. При многофакторном анализе у них не выявлено взаимосвязи между курением и снижением МПК. Подобные результаты получены и в работах других ученых [32, 36, 49, 54]. Таким образом, вопрос о влиянии курения на развитие ОП у больных РА остается спорным и требует дальнейшего изучения.

Еще одним из обсуждаемых ФР развития ОП у больных РА является **наследственность**. Значимую роль семейного анамнеза ОП в снижении МПК у больных РА показало исследование М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42], которое продемонстрировало увеличение риска снижения МПК у пациентов с РА, имеющих хотя бы одного родителя с диагностированным ОП. Однако на риск развития ОП, по результатам тех же исследователей, отягощенная наследственность не оказывала влияния. Аналогичный результат получили и другие авторы [32, 45].

ОП и РА являются классическими многофакторными заболеваниями, **генетические** составляющие которых формируются за счет взаимодействия многих генов. Одним из генов, детерминирующих развитие ОП у пациентов с РА, является ген апополипротеина Е (АроЕ), а именно аллель Е4 (АроЕ4), который влияет на транспорт витамина К. У людей с аллелем АроЕ4 происходит более быстрое разрушение витамина К в печени. Витамин К необходим для карбоксилирования остеокальцина. Недокарбоксилированный остеокальцин утрачивает способность связывать кальций, что приводит к снижению МПК. В недавно проведенной работе S.I. Lee и соавт. [120], включавшей 110 женщин в постменопаузе, было показано статистически значимое снижение МПК в поясничном отделе позвоночника и в области больших вертелов у женщин с РА, имеющих аллель АроЕ4.

Протективный эффект **физической нагрузки** на МПК давно известен и в настоящее время объясняется подавлением системы RANKL/ОПГ и снижением активности остеокластов. Подтверждением этого служат результаты исследований [35, 53, 62, 68], изучавших влияние физической активности на МПК у больных РА и выявивших прямую взаимосвязь между данными показателями. Так, в двухлетнем многоцентровом рандомизированном проспективном контролируемом исследовании 281 больного обоего пола в возрасте 45–62 лет, S. de Jong и соавт. [35] продемонстрировали позитивное влияние физической нагрузки на МПК. Авторами был апробирован комплекс физических упражнений и игр, нацеленных на увеличение мышечной массы, силы и улучшение функционального статуса пациентов, страдающих РА. Увеличение мышечной силы ассоциировалось с увеличением МПК в проксимальном отделе бедра.

Ряд авторов считают **предшествующие переломы** в анамнезе ФР развития ОП у больных РА. Так, Т.К. Kvein и соавт. [27] у женщин с РА и ОП чаще выявляли периферические переломы в анамнезе, чем в группе пациенток

без ОП ($p < 0,007$). При логистическом регрессионном анализе отношение шансов возникновения ОП в шейке бедренной кости увеличивалось почти в 4 раза у пациенток, имеющих внепозвоночные переломы в анамнезе. Не было подтверждено влияние данного показателя на развитие ОП других локализаций. В исследовании A. Savickiene и A. Baranaukaite [32], в котором принимали участие 188 больных обоего пола, имеющиеся случаи переломов не оказывали влияния на риск развития ОП. D. Solomon и соавт. [45] не выявили различий МПК у больных РА с переломами в анамнезе и без них.

В исследованиях, анализирующих связь между таким традиционным фактором риска развития ОП, как **дефицит витамина D**, и МПК у больных РА, тоже получены противоречивые данные. В работе китайских ученых [121] выявлена положительная корреляция между уровнем витамина D и МПК у 110 больных РА. D. Solomon и соавт. [45] тоже показали слабую корреляцию между уровнем витамина D в крови и МПК проксимального отдела бедренной кости. При проведении более детального анализа данная связь утратила свою силу. Исследователи не нашли никаких существенных различий МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости у больных с уровнем витамина D > 20 нг/дл и < 20 нг/дл. Данные выводы согласуются с результатами ряда работ, где тоже не было выявлено влияния дефицита витамина D и недостаточного употребления кальция на МПК у больных РА [35, 53].

В исследовании CORRONA [50], в котором участвовало 8419 женщин с РА, авторы среди прочих возможных ФР развития ОП изучали влияние семейного статуса и образования на МПК. Было показано, что у женщин, находящихся в браке и имеющих образование, значения МПК были достоверно выше, чем у одиноких и без образования.

Упомянутые выше исследования показали, что ОП при РА возникает вследствие взаимодействия совокупности факторов. Вероятно, пожилой возраст, низкий ИМТ и менопауза являются весомыми ФР, хотя роль других традиционных факторов тоже нельзя отрицать. Полученные противоречивые результаты исследований требуют дальнейшего, более детального, углубленного, комплексного изучения.

Заключение. Анализ данных литературы показывает большие колебания частоты ОП при РА. Кроме того, получены неоднозначные данные, касающиеся ФР при РА, как традиционных, так и связанных с самим заболеванием. До сих пор точно неизвестно, какие из этих факторов являются основными предикторами развития ОП при РА. В представленных работах не проведена комплексная оценка всех возможных ФР. В связи с этим представляется необходимым изучение частоты ОП у женщин с РА и определение вклада перечисленных ФР в развитие ОП в многоцентровом исследовании.

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 получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Сигидин ЯА. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. Москва: Медицина; 1985;47–58, 146–58. [Nasonova VA, Sigidin YaA. *Patogeneticheskaya terapiya revmaticheskikh zabolevanii* [Pathogenetic therapy of rheumatic diseases]. Moscow: *Meditina*; 1985;47–58, 146–58.]
2. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. 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.]
3. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Amer*. 2001;27:269–81.
4. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1079–84. DOI: 10.1136/ard.2003.019877.
5. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(3):265–72. DOI: 10.1186/ar578.
6. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):917–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10897>.
7. 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).
8. Гукасян ДА, Насонов ЕЛ, Балабанова РМ, Смирнов АВ. Минеральная плотность костной ткани у больных ревматоидным артритом. Клиническая медицина. 2001;(12):68–70. [Gukasyan DA, Nasonov EL, Balabanova RM, Smirnov AV. The mineral density of a bone tissue at patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2001;(12):68–70. (In Russ.)]
9. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: Стин; 1997. 429 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. *Problema osteoporoza v revmatologii* [Osteoporosis problem in rheumatology]. Moscow: Stin; 1997. 429 p.]
10. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(2):177–82. DOI: 10.1136/ard.2003.005850.
11. 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>.
12. Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344:23–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)91049-9.
13. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*. 1977;36(1):71–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.36.1.71>.
14. Shimizu S, Shiozawa S, Shiozawa K, et al. Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1985;28:25–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780280105>.
15. Kroger H, Arnala I, Rehnberg V, et al. Histomorphometry of periarticular bone in rheumatoid arthritis. *Ann Chir Gynaecol*. 1994;83:56–62.
16. Sambrook PN, Ansell BM, Foster S, et al. Bone turnover in early rheumatoid arthritis. 2. Longitudinal bone density studies. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(9):580–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.44.9.580>.
17. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996;35:309–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.4.309>.
18. Westhovens R, Dequeker J. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Z Rheumatol*. 2000;59(1):33–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s003930070036>.
19. Green MJ, Deodhar AA. Bone changes in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15:105–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/berh.2000.0129>.
20. Burger H, de Laet CE, van Daele PL, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147:871–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009541>.
21. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:823–8. DOI: 10.1136/ard.2007.073817.
22. Cortet B, Guyot MH, Solau E, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:683–90.
23. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, et al. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994;33:541–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/33.6.541>.
24. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1720–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10408>.
25. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, Waal Malefijt MC, et al. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1254–60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6%3C1254::AID-ART216%3E3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6%3C1254::AID-ART216%3E3.0.CO;2-G).
26. Aman S, Hakala M, Silvennoinen J, et al. Low incidence of osteoporosis in a Two Year Follow-up of Early Community Based Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1998;27:188–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/030097498440796>.
27. Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:805–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.10.805>.
28. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:110–5. DOI: 10.1136/ard.59.2.110.
29. 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.
30. Nolla JM, Fiter J, Gomez-Vaquero C, et al. Value of clinical factors in selecting postmenopausal women with rheumatoid arthritis for bone densitometry. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:799–801. DOI: 10.1136/ard.60.8.799.
31. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:1085–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.12.1085>.
32. Savickiene A, Baranaukaite A. Changes in bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2002;38(2):190–6.

33. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:617–23. DOI: 10.1136/ard.62.7.617.
34. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, et al. Radiographic Damage Associated With Low Bone Mineral Density and Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis: The Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(2):209–15. DOI: 10.1002/art.10996.
35. De Jong Z, Munneke M, Lems WF, et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1066–76. DOI: 10.1002/art.20117.
36. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1576–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.016253>.
37. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2004;31(7):1305–9.
38. Kaz Kaz H, Johnson D, Kerry S, et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(10):1267–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh304>.
39. Hä mälä inen H, Kautiainen H, Kaarela K, Kotaniemi A. The development of bone mineral density and the occurrence of osteoporosis from 15 to 20 years of disease onset in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(2):193–8.
40. Silva RG, Pippa MG, Zerbini CA. Evaluation of body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(2):135–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302007000200018>.
41. Mazzantini M, Di Munno O, Sinigaglia L, et al. Effect of cyclosporine A on bone density in female rheumatoid arthritis patients: results from a multicenter, cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(5):709–15.
42. Gü ler-Yü ksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1508–12. DOI: 10.1136/ard.2007.070839.
43. Book C, Karlsson M, Akesson K, Jacobsson L. Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(4):248–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740801998747>.
44. Wijnbrandts CA, Klaassen R, Dijkgraaf MG, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):373–6. DOI: 10.1136/ard.2008.091611.
45. Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1624–31. DOI: 10.1002/art.24551.
46. Heberlein I, Demary W, Bloching H, et al. Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study). *Z Rheumatol.* 2011;70(9):793–8, 800–2. DOI: 10.1007/s00393-011-0872-9.
47. Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):581–7. DOI: 10.1007/s00198-011-1584-3.
48. Mobini M, Kashi Z, Ghabadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(3):447–50.
49. Hafez EA, Mansour HE, Hamza SH, et al. Mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:87–94. DOI: 10.4137/CMAMD.S7773.
50. Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, et al. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(4):155–60. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181a5679d.
51. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, et al. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum.* 1983;26:1346–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780261107>.
52. Sugiguchi S, Goto H, Inaba M, Nishizawa Y. Preferential reduction of bone mineral density at the femur reflects impairment of physical activity in patients with low-activity rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2010;20(1):69–73. DOI: 10.1007/s10165-009-0242-5.
53. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, et al. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):216–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802009000400007>.
54. Curtis JR, Arora T, Donaldson M, et al. Skeletal health among african americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1379–86. DOI: 10.1002/art.24841.
55. 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>.
56. Aguilar-Chavez EA, Gamez-Nava JI, Lopez-Olivo MA, et al. Circulating leptin and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(3):512–6. DOI: 10.3899/jrheum.080196.
57. Keller C, Hafström I, Svensson B; BARFOT study group. Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(4):213–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/030097401316909558>.
58. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2002;21(2):150–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-002-8274-7>.
59. 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).
60. Sambrook PN. The skeleton in rheumatoid arthritis: common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? *J Rheumatol.* 2000;27:2541–2.
61. Forslind K, Keller C, Svensson B, Hafström I; BARFOT Study Group. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2590–6.
62. Tourinho TF, Stein A, Castro JA, Brenol JC. Rheumatoid arthritis: evidence for bone loss in premenopausal women. *J Rheumatol.* 2005;32:1020–5.
63. Hä mälä inen H, Kaarela K, Kröger H, et al. Changes in bone mineral density in premenopausal women with rheumatoid arthritis during a two-year follow-up. *Joint Bone Spine.* 2007;74:482–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.01.021>.
64. Gü ler-Yü ksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:330–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.086348>.
65. Van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is

- applied? *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1429–36. DOI: 10.1007/s00198-012-2073-z.
66. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafström I. Randomized withdrawal of long-term prednisolone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(5):351–8. DOI: 10.1080/03009740701394021.
 67. Habib GS, Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2005;24:129–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-004-0989-1>.
 68. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC, et al. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1254–60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6%3C1254::AID-ART216%3E3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6%3C1254::AID-ART216%3E3.0.CO;2-G).
 69. Cortet B, Guyot MH, Solau E, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(6):683–90.
 70. 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;28(11):1143–50. DOI: 10.1007/s00296-008-0576-x.
 71. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):1–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006>.
 72. Michel BA, Bloch DA, Fries JF. Predictors of fracture in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18:804–8.
 73. Nampei A, Hashimoto J. Clinical features of fracture with glucocorticoid induced osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Clin Calcium.* 2006;16(11):1866–70.
 74. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, et al. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:741–9. DOI: 10.1093/rheumatology/41.7.741.
 75. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(8):1489–94.
 76. Carbone LD, Kaeley G, McKown KM, et al. Effects of long-term administration of methotrexate on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue.* 1999;64(2):100–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002239900585>.
 77. Mazzantini M, Di Munno O, Incerti-Vecchi L, Pasero G. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(3):327–31.
 78. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol.* 2001;28(11):2395–9.
 79. Urushibara M, Takayanagi H, Koga T, et al. The antirheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF-kappa B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c1. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):794–804. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20206>.
 80. Kobayashi Y, Ueyama S, Arai Y, et al. The active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits both the generation of and the bone-resorbing activity of osteoclasts by acting directly on cells of the osteoclast lineage. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(4):318–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-003-0489-4>.
 81. Di Munno O, Delle Sedie A, Rossini M, Adami S. Disease-modifying antirheumatic drugs and bone mass in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(2):137–44.
 82. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2456–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1978>.
 83. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation.* 2005;79(6):629–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000149698.79739.EF>.
 84. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, et al. Effects of immunosuppressants on the receptor activator of NF-kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280(1):334–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.4130>.
 85. Tengstrand B, Hafström I. Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2299–305.
 86. Garton MJ, Reid DM. Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimensions of the spine in men with rheumatoid arthritis: effects of low-dose corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 1993;36:222–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780360213>.
 87. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, et al. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22(8):1455–60.
 88. Stafford L, Bleasel J, Giles A, Handelsman D. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2786–90.
 89. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2776–84. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200012\)43:12%3C2776::AID-ANR18%3E3.0.CO;2-N](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200012)43:12%3C2776::AID-ANR18%3E3.0.CO;2-N).
 90. Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gomez-Vaquero C, et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1472–5.
 91. Hooyman J, Melton L, Nelson A, et al. Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum.* 1984;27:1353–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780271205>.
 92. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone.* 2002;31:547–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00864-5](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00864-5).
 93. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:683–6.
 94. Douchi T, Yamamoto S, Oki T, et al. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas.* 2000;34:261–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122\(99\)00114-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122(99)00114-0).
 95. Filip R, Raszewski G. Bone mineral density and bone turnover in relation to serum leptin, alpha-ketoglutarate and sex steroids in overweight and obese postmenopausal women. *Clinical Endocrinol (Oxford).* 2009;70:214–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03313.x>.
 96. Kim KC, Shin DH, Lee SY, et al. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med J.* 2010;51(6):857–63. DOI: 10.3349/yjmj.2010.51.6.857.
 97. Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol.* 2002;175(2):405–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1750405>.
 98. Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1648–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.060707>.

99. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2005;309(1):99–109. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.05.021>.
100. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept*. 2000;92:73–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-0115\(00\)00152-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-0115(00)00152-X).
101. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res*. 2002;17(2):200–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.2.200>.
102. Iwamoto I, Fujino T, Douchi T. The leptin receptor in human osteoblasts and the direct effect of leptin on bone metabolism. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19:97–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09513590412331284389>.
103. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem*. 2002;85(4):825–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.10156>.
104. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) №71. Management of osteoporosis: a national clinical guideline. June 2003. Available from: www.sign.ac.uk
105. Krishnan E. Smoking, gender and rheumatoid arthritis-epidemiological clues to etiology. Results from the behavioral risk factor surveillance system. *Joint Bone Spine*. 2003;70(6):496–502. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X\(03\)00141-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X(03)00141-6).
106. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(3):265–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar578>.
107. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):835–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.9.835>.
108. Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ, et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(6):731–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh161>.
109. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997;40(11):1955–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780401106>.
110. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):70–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.096487>.
111. Eadington DW, Patrick AW, Frier BM. Association between connective tissue changes and smoking habit in type 2 diabetes and in non-diabetic humans. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;11(2):121–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0168-8227\(91\)90101-I](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8227(91)90101-I).
112. Matthey DL, Hutchinson D, Dawes PT, et al. Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis: association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):640–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10174>.
113. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):502–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90420-C](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)90420-C).
114. Michnovicz JJ, Hershcovf RJ, Naganuma H, et al. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the antiestrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med*. 1986;315(21):1305–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198611203152101>.
115. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2001;68(5):259–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02390832>.
116. Kirschbaum C, Wust S, Strasburger CJ. «Normal» cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci*. 1992;50(6):435–42. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90378-3](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(92)90378-3).
117. Need AG, Kemp A, Giles N, et al. Relationships between intestinal calcium absorption, serum vitamin D metabolites and smoking in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2002;13(1):83–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s198-002-8342-9>.
118. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th ed, July 2006.
119. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus*. 2006;15(11):737–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203306069344>.
120. Lee S, Lee SY, Yoo WH. Association of apolipoprotein E polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(8):1067–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh675>.
121. Chen J, Liu W, Lin Q, et al. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jan;17(1):66–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12160>.

Проблема метаболических нарушений при ювенильных артритах у детей, проживающих на территории Республики Мордовия

Краснопольская А.В., Балыкова Л.А., Корнилова Т.И., Широкова А.А.

Медицинский институт
ФГБОУ ВПО
«Мордовский
государственный
университет
им. Н.П. Огарева»,
Саранск, Россия
430005 Саранск,
ул. Большевикская, 68

N.P. Ogaryov Mordovia
State University,
Saransk, Russia
68, Bolshevistskaya St.,
Saransk, 430005

Контакты: Лариса
Александровна
Балыкова;
larisabalykova@yandex.ru

Contact: Larisa
Balykova;
larisabalykova@yandex.ru

Поступила 20.03.14

Считается, что ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), как и другие ревматические заболевания, имеет тесную патогенетическую связь с метаболическими нарушениями и ранним атеросклерозом. Однако распространенность метаболического синдрома (МС) и его отдельных компонентов как у здоровых детей и подростков финно-угорской народности, так и у пациентов с ЮИА не известна.

Целью работы явилось изучение распространенности метаболических нарушений у детей с ЮИА, проживающих в Республике Мордовия.

Материал и методы. Обследовано 82 ребенка (из них 44 девочки) в возрасте от 10 до 18 лет с ЮИА.

Результаты. Полный симптомокомплекс МС диагностирован у 36,6% больных, среди которых преобладали пациенты с системным артритом и полиарритом. Наиболее часто выявлялись дислипидемия, ожирение и артериальная гипертензия (АГ), которые коррелировали с активностью заболевания и дозой системных глюкокортикоидов (ГК).

Выводы. ЮИА сопряжен с высокой распространенностью метаболических нарушений, которые лишь частично (АГ и нарушение углеводного обмена) связаны с приемом ГК, а в основном опосредованы высокой воспалительной активностью болезни.

Ключевые слова: ювенильный артрит; метаболический синдром; кардиоваскулярный риск.

Для ссылки: Краснопольская А.В., Балыкова Л.А., Корнилова Т.И., Широкова А.А. Проблема метаболических нарушений при ювенильных артритах у детей, проживающих на территории Республики Мордовия. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):572–577.

PROBLEM OF METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS LIVING IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA Krasnopol'skaya A.V., Balykova L.A., Kornilova T.I., Shirokova A.A.

It is assumed that juvenile idiopathic arthritis (JIA), as many other rheumatic diseases, is in close pathogenic connection with metabolic disorders and early atherosclerosis. However, the prevalence of metabolic syndrome and its components both in healthy Finno-Ugrian children and teens and JIA patients is unknown.

Objective of the present work was to study the prevalence of metabolic disorders in children with JIA, living in the Republic of Mordovia.

Subjects and methods. Authors have examined 82 children (among them 44 girls) with JIA aged 10–18 years.

Results. Full complex of metabolic syndrome symptoms was revealed in 36.6% of patients, most of which had arthritis. Dyslipidaemia, obesity and arterial hypertension were recorded most frequently and correlated with activity of the disease and the dose of systemic glucocorticoids.

Conclusion. JIA is associated with high prevalence of metabolic disorders which only partially (arterial hypertension and carbohydrate metabolism disorders) are connected with glucocorticoid therapy and mainly determined by the high inflammatory activity of the disease.

Key words: juvenile arthritis; metabolic syndrome; cardiovascular risk.

Reference: Krasnopol'skaya AV, Balykova LA, Kornilova TI, Shirokova AA. Problem of metabolic disorders in children with juvenile arthritis living in the Republic of Mordovia. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):572–577.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-572-577>

Хронические воспалительные заболевания суставов, в частности ревматоидный артрит (РА), представляют собой чрезвычайно важную медико-социальную проблему вследствие высокой распространенности, ранней инвалидизации и значительного снижения продолжительности жизни пациентов [1]. Основной причиной преждевременной летальности при РА являются атеросклероз и его осложнения [2]. Риск кардиоваскулярных катастроф высок не только при большей длительности РА, но и у молодых пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ), уже в первые годы забо-

левания [3]. Ускоренному развитию атеросклероза при РА способствуют как накопление классических кардиоваскулярных факторов риска (ФР), таких как курение, ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия (АГ) и их сочетание, — так и высокая иммунорегуляторная активность болезни и нежелательные реакции (НР) противоревматической терапии [4].

Доказана роль классических ФР (пол, курение, дислипидемия, АГ, инсулинорезистентность — ИР, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, отягощенная

наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям) как важных детерминант развития атеросклеротической бляшки [5]. Многие из них являются компонентами метаболического синдрома (МС), проявляющегося абдоминальным ожирением, АГ, расстройствами углеводного и липидного обмена, ассоциированного с существенным увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф, в том числе у подростков [6, 7]. Есть мнение, что именно МС и связанная с ним ИР является важнейшим ФР атеросклероза у больных ревматическими заболеваниями [8]. Частота выявления МС у взрослых больных РА достигает 42–54% [9]. И хотя поражение коронарных сосудов при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) встречается редко и/или протекает бессимптомно, проблема раннего атеросклероза и метаболических нарушений актуальна даже для детей и подростков [10].

Частота метаболических нарушений в общепедиатрической популяции составляет 2–9% в зависимости от избранных критериев [11]. В зарубежной литературе имеются публикации, оценивающие распространенность и выраженность МС и его отдельных компонентов как ФР развития атеросклероза у детей с ЮИА [12–14], тогда как для российской популяции подобные сведения отсутствуют. Особенный интерес они будут представлять для детей финно-угорской народности, которые являются носителями «финского гена», наряду с другими ответственного за развитие МС.

Целью данного исследования явилось изучение распространенности метаболических нарушений и доклинических признаков атеросклероза у детей с ЮИА, проживающих в Республике Мордовия.

Материал и методы

С одобрения локального этического комитета при Мордовском государственном университете, после подписания информированного согласия обследовано 82 пациента с ЮИА, соответствующих критериям Международной лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями (ILAR) 2009 г., проживающих на территории Республики Мордовия (из них 44 девочки) в возрасте 10–18 лет (средний возраст $13,1 \pm 1,2$ года). Критериями включения были активная фаза заболевания и лечение базисными противовоспалительными (БПВП) и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) и/или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Из исследования исключали пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, с реактивным артритом и пациентов, получающих только терапию НПВП в сочетании с ГК внутрисуставно (без БПВП). В обследуемой группе национальность «мордвин/мордовка» имели 23 (28,1%) пациента, 39 (47,6%) родились от смешанных браков (один из родителей являлся представителем финно-угорской расы), 17 (20,7%) считали себя русскими и 3 (3,6%) — татарами. Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей (включая 28 девочек) 9–17 лет (средний возраст $12,4 \pm 1,1$ года) сопоставимого национального состава.

Олигоартикулярный вариант диагностирован у 28 из 82 (34,1%), полиартикулярный — у 32 (39%) и системный — у 9 (10,9%) детей. Псориатический артрит имел место у 3 (3,6%) детей, артрит, ассоциированный с энте-

зитом, — у 10 (12,2%). Серопозитивными по РФ были 9 пациентов. Длительность болезни колебалась от полугода до 10 лет. Активность ЮИА оценивалась как высокая у 11 детей (главным образом с системным ЮИА), как умеренная — у 50 и как низкая — у 21 пациента. Рентгенологически заболевание соответствовало I стадии у 28, II — у 47, III — у 6 и IV — у одного пациента. Функциональный класс варьировал от I (у 13) до IV — (у 8) пациентов. Все пациенты получали БПВП, 20 детей получали ГК внутрисуставно или в виде пульс-терапии, 19 — ГИБП.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования всем детям проведено определение уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекса атерогенности (ИА), уровня глюкозы плазмы крови натощак, теста толерантности к глюкозе, уровня инсулина, индекса НОМА-IR, артериального давления (АД), роста, массы тела, окружности талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле с последующей оценкой результатов по центильным таблицам. 41 ребенку проведено суточное мониторирование АД. АГ диагностировали по рекомендациям Ассоциации детских кардиологов России (2009), МС — по критериям Zimmet (2007).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 8.0. Достоверность различий оценивали с помощью критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента, зависимость признаков — по коэффициенту корреляции Пирсона.

Результаты

Полный симптомокомплекс МС (сочетание двух обязательных критериев с абдоминальным ожирением) имел место у 30 из 82 (36,5%) больных, среди которых было 11 представителей мордвы, 17 пациентов, рожденных от смешанных браков, и 2 русских, а среди детей контрольной группы он не диагностирован ни в одном случае. Наиболее часто среди детей с ЮИА выявлялись дислипидемия (40%), АГ (19,5%) и абдоминальное ожирение (18,3%).

Различные изменения массы тела при ЮИА были обнаружены в 28,0% случаев, а в контроле — 6% ($p < 0,05$). Ожирение (ИМТ > 95 -го центиля для данного пола и возраста) имело место у 6 (7,3%) из 82 пациентов с ЮИА, а избыток массы тела (ИМТ в пределах 85–95-го центилей) — у 9 (10,9%). В контрольной группе ожирение выявлено у одного ребенка из 50 (2%) и избыток массы тела — у 2 (4%) детей. При этом только у 8 (9,8%) пациентов с ЮИА выявлялся дефицит массы тела (ИМТ < 10 -го центиля) — самостоятельный независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений для пациентов с РА [4].

Дефицит массы тела и кахексия не имели половых и возрастных особенностей, встречались при системном варианте заболевания (два ребенка), полиартрите (четыре подростка), артрите с энтезитом (один мальчик) и олигоартрите (один мальчик), причем в пяти случаях это была «ревматоидная кахексия» с увеличением отложения жира в области живота (у детей с системным артритом и артритом с энтезитом) и в трех — классическая.

Ожирение и избыток массы тела выявлялись практически при любом варианте артрита (табл. 1). Из 15 де-

тей с избытком массы тела и ожирением 12 получали ГК (в том числе 6 – пульс-терапию метилпреднизолоном в средней курсовой дозе $58,9 \pm 12,4$ мг/кг) и только 6 имели избыточную массу тела до начала болезни. У 20 детей, получавших ГК (средний возраст $11,3 \pm 0,9$ года), ИМТ был значимо выше, чем у пациентов аналогичного пола и возраста, не получавших гормональной терапии ($20,9 \pm 0,8$ и $18,1 \pm 0,9$ кг/м² соответственно; $p < 0,05$). У 13 пациентов имело место увеличение ОТ выше 90-го центиля.

Нарушение углеводного обмена в виде гипергликемии натошак или нарушения толерантности к глюкозе выявлено у 5 из 82 детей (6,1%) с высокой активностью ЮИА, получавших пульс-терапию ГК в средней курсовой дозе $74,9 \pm 25,1$ мг/кг. У 20 детей с системным и полиартикулярным вариантом ЮИА с высокой степенью активности (13 – с абдоминальным ожирением и 7 – с ревматоидной кахексией) выявлена ИР – индекс НОМА-IR $> 2,4$ и другие признаки ИР (acantosis nigricans, синдром поликистозных яичников, неалкогольный стеатогепатит и др.). СОЭ у детей с ИР была значимо выше, чем у пациентов с нормальным индексом НОМА-IR: $32,2 \pm 3,1$ и $18,4 \pm 2,7$ мм/ч соответственно ($p < 0,05$).

Липидные нарушения, варианты которых представлены на рис. 1, выявлялись у 33 из 82 (40,2%) больных с ЮИА. У 31 (37,8%) пациента выявлялось повышение ИА по сравнению с контрольной группой за счет изменения соотношения ХС ЛПВП и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Среднее значение ИА у детей с ЮИА было выше, чем в контроле ($2,8 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,1$ соответственно; $p < 0,05$) и коррелировало с активностью болезни ($r = 0,69$), уровнем СРБ ($r = 0,83$) и СОЭ ($r = 0,72$).

Снижение содержания антиатерогенного ХС ЛПВП выявлено у 23 из 82 детей с ЮИА (28,0%) и у 1 из 50 (2%) здоровых детей ($p < 0,05$). Хотя среднegrupповые значения данного показателя при ЮИА оставались на нижней границе нормы, они были значимо ниже, чем в контроле ($1,28 \pm 0,03$ и $1,65 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно; $p < 0,05$). Повышение уровня ТГ и общего ХС выявлено соответственно у 2 (2,4%) и 12 (14,6%) детей с ЮИА, тогда как в контрольной группе гиперхолестеринемия выявлена только в 2% случаев, однако эти различия недостоверны ($p > 0,05$). При этом содержание общего ХС не различалось у детей основной ($4,3 \pm 0,7$ ммоль/л) и контрольной ($3,9 \pm 0,5$ ммоль/л) групп, концентрация же ТГ у больных ЮИА ($1,39 \pm 0,07$ ммоль/л)

была выше, чем в контрольной группе ($1,12 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Полный набор признаков, типичных для первого варианта дислипидемии (повышение уровня общего ХС, ХС ЛПНП и/или ТГ), имел место у 6 из 82 (7,3%) детей разного пола и возраста с полиартикулярным и системным ЮИА и у всех больных ассоциировался с избыточной массой тела и/или увеличением ОТ и лечением ГК. А второй, отличающийся преимущественным дефицитом ХС ЛПВП и повышением ИА, отмечался у 27 (32,9%) пациентов (у 8 – с системной, 13 – поли- и 2 – с олигоартикулярной формой ЮИА, одного ребенка с псориатическим артритом и трех, имевших артрит, ассоциированный с энтезитом), при высокой активности болезни независимо от массы тела и приема ГК. Лабораторные показатели активности – СОЭ и уровень СРБ – среди детей с липидными нарушениями были значимо выше, чем у остальных пациентов, и составили $48,7 \pm 6,9$ мм/ч, $28,3 \pm 2,1$ мг/л и $21,5 \pm 3,9$ мм/ч, $11,3 \pm 1,7$ мг/л соответственно ($p < 0,05$).

Средний уровень систолического АД у детей с ЮИА был выше, чем в контроле: $118,7 \pm 3,5$ и $102,3 \pm 4,8$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). Повышение АД при рутинном измерении выявлено у 10 (11,7%) из 82 детей с ЮИА (в 5 случаях это была предгипертензия, в 4 – АГ I степени и в одном – АГ II степени), а по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) – у 16 (19,5%) детей (рис. 2), хотя критериям диагностики МС (АД $> 130/85$ мм рт. ст.) эти данные удовлетворяли лишь у 10 пациентов. Среди больных контрольной группы повышение АД имело место у 1 (2%) пациента с избыточной массой тела.

АГ выявлялась практически исключительно среди детей, получавших пульс-терапию или локальные инъекции ГК (табл. 2). 11 (61,1%) детей с повышением АД имели абдоминальное ожирение и ИР и один мальчик – ИР и увеличение ОТ без избытка массы тела.

По нашим данным, максимальное влияние на уровень АД оказывали активность болезни, доза системных ГК, ИМТ ($r = 0,71$; $r = 0,79$; $r = 0,88$ соответственно). Средний уровень систолического АД составил $118,7 \pm 4,2$ мм рт. ст. у 20 детей, получавших системные ГК, и $103,2 \pm 3,0$ мм рт. ст. у больных, не получавших пульс-терапию метилпреднизолоном ($p < 0,05$). Курсовая доза системных ГК составила $74,3 \pm 3,1$ мг/кг у пациентов с АГ и $58,3 \pm 5,3$ мг/кг у больных с нормальным уровнем АД ($p < 0,05$). Повышение АД у 9 детей носило нестойкий, лабильный ха-

Таблица 1 Характеристика активности ЮИА у детей с ожирением и избытком массы тела

Показатель	Ожирение (ИМТ > 95 -го центиля)			Избыток массы тела (ИМТ 85-95-й центили)				
	олигоартрит (n=28)	полиартрит (n=32)	системный артрит (n=9)	олигоартрит (n=9)	полиартрит (n=32)	системный артрит (n=9)	артрит с энтезитом (n=10)	псориатический артрит (n=3)
Ожирение/избыток массы тела, п (%)	1 (3,6)	2 (6,3)	3 (33,3)	1 (3,6)	2 (6,3)	3 (33,3)	2 (20)	1 (33,3)
Средний ИМТ, кг/м ²	25,5	24,2–26,1	26,1 $\pm$ 1,0	19,9	21,3–22,9	20,8 $\pm$ 1,3	21,9–23,5	20,9
ОТ, см	79	78–85	82,9 $\pm$ 1,8	78	81,5–86	80,1 $\pm$ 5,1	76–89	82
Возраст, годы	11	10–12	11,7 $\pm$ 1,3	10	12–13,5	11,1 $\pm$ 1,3	13–15	11
ГКС в/в и/или в/с, п	0	2	3	0	2	3	1	0
СОЭ, мм/ч	18	18–42	32,7 $\pm$ 1,3	16	17–28	31,5 $\pm$ 1,2	14–17	14
СРБ, мг/л	9	10–18	18,7 $\pm$ 2,9	6	8–12	15,8 $\pm$ 2,1	6–20	10

Примечание. в/в – внутривенно, в/с – внутрисуставно, СРБ – С-реактивный белок.

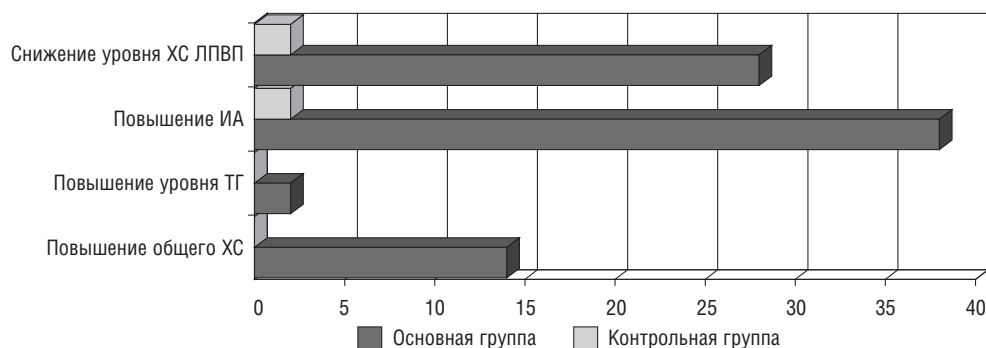


Рис. 1. Липидные нарушения у детей с ЮИА, %

рактик и нивелировалось после отмены ГК. Стабильная АГ диагностирована нами у 7 пациентов с высокой активностью ЮИА, ожирением/избытком массы тела и у девочки с амилоидозом.

У 19 из 41 пациента (46,4%) с избытком массы тела/ожирением и/или увеличением ОТ при СМАД выявлено недостаточное, а у 13 из 41 (31,7%) больных с нормальной массой тела или ревматоидной кахексией — избыточное снижение АД в ночные часы. У оставшихся 9 (21,9%) пациентов снижение давления в ночные часы было оптимальным — 10–20%.

Обсуждение

В настоящем исследовании установлена высокая частота как полного симптомокомплекса МС, так и отдельных кардиоваскулярных ФР (являющихся его компонентами) у больных ЮИА. Так, частота ожирения и избытка массы тела (общих осложнений хронических воспалительных заболеваний) при ЮИА была статистически значимо выше, чем в контроле (18,3 и 6% соответственно; $p < 0,05$). По данным литературы, распространенность ожирения у детей с ЮИА составляет 5–12%, избыточной массы тела — 15–23,3% и эти нарушения чаще встречаются у пациентов, получающих высокие дозы ГК внутрь [15], что хорошо согласуется с результатами наших исследований.

У детей с ЮИА, в отличие от здоровых, в большинстве случаев наблюдалось абдоминальное ожирение, являющееся основным патогенетическим звеном ИР, других метаболических нарушений, дисфункции эндотелия и раннего атеросклероза. С другой стороны, абдоминальный жир служит источником провоспалительных цитокинов и способствует поддержанию активности ревматического процесса [16]. В. Glowinska-Olszewska и соавт.

[14] продемонстрировали более высокий уровень индекса НОМА-IR у пациентов с ЮИА и ожирением, по сравнению со здоровыми и пациентами с ЮИА и нормальной массой тела [14]. В нашем исследовании ИР выявлена у 20 детей из 82 больных ЮИА (24,4%) и не определялась в контрольной группе.

ИР имеет тесную связь с нарушением липидного спектра. При РА и ЮИА встречаются два основных атерогенных типа дислипидемии. Первый связан с длительным приемом ГК и сочетается с традиционными ФР атеросклероза, а второй развивается уже в дебюте РА, часто до назначения ГК, у лиц молодого и детского возраста, ассоциируется с высокой воспалительной активностью болезни [4]. Одной из причин дислипидемии при ЮИА может быть индуцированное цитокинами снижение активности липопротеинлипазы и/или гиперпродукция острофазовых белков и медиаторов воспаления, которые взаимодействуют с липопротеидами и нарушают их метаболизм [17]. В литературе сообщается о повышении уровня ТГ, ХС ЛПНП и снижении концентрации ХС ЛПВП у 7–57% пациентов с ЮИА, но есть мнение, что дислипидемия имеет место лишь у детей с ожирением [12–14]. Нами дислипидемия диагностирована у 40% больных с высокой активностью ЮИА независимо от массы тела и приема ГК и лишь у одного ребенка с ожирением в контрольной группе ($p < 0,05$). Отмечена тесная корреляция ИА с клинической активностью ЮИА, СОЭ и уровнем СРБ.

АГ в детстве тесно связана с ожирением, и их сочетание многократно увеличивает риск развития МС и опосредованных атеросклерозом заболеваний в дальнейшей жизни [18]. У взрослых пациентов с РА АГ встречается чаще, чем в популяции, и хуже поддается терапии, отчасти вследствие побочного действия противо-

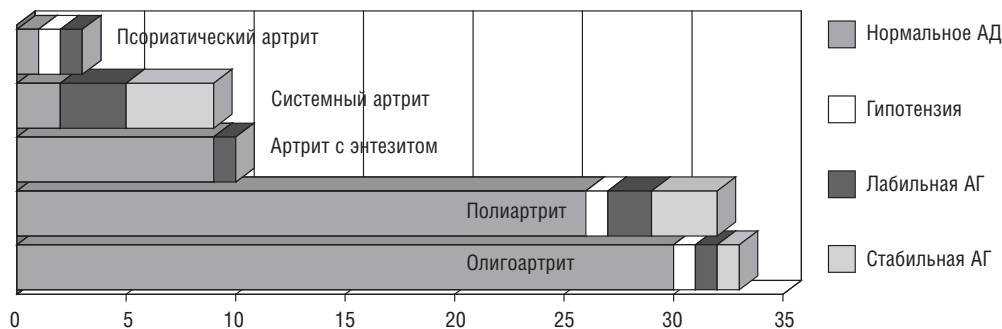


Рис. 2. Изменения АД при различных формах ЮИА, %

Таблица 2 Характеристика больных с повышением АД

Характеристика	Системный артрит (n=9)	Полиартрит (n=32)	Артрит с энтезитом (n=10)	Олигоартрит (n=28)	Псориатический артрит (n=3)
АГ, n (%)	7 (77)	5 (15,6)	1 (10)	2 (7,1)	1 (33)
ИМТ > 85-го центиля, n	4	4	0	2	1
ИМТ, кг/м ²	19,4±1,6	20,9±1,2	20,5	19,9–25,5	20,9
ОТ, см	79,5±2,1	81,4±2,1	74	78–80	82
Возраст, годы	11,9±1,8	12,1±2,0	15	10–11	11
ГК в/в, n	7	1	–	–	–
ГК в/с, n	1	3	1	2	–
Активность болезни	II–III	II–III	II	II–III	I
Функциональный класс	II–III	II	III	II	II

ревматических средств. В нашем исследовании повышение АД выявлено у 19,5% больных (в основном, принимающих системные ГК) и только в 2% случаев в контроле ($p < 0,05$).

И МС, и ожирение считают болезнями, связанными с хроническим воспалением, а провоспалительные цитокины, высокий уровень которых имеет место у больных ЮИА и РА, играют важную роль в атерогенезе [19]. Доказано, что тяжелый системный воспалительный процесс даже в отсутствие классических ФР ассоциируется с существенным повышением риска смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы, а белки острой фазы воспаления являются иммунологическими маркерами атеросклероза и рассматриваются как «предикторы» кардиоваскулярных катастроф у больных ревматическими заболеваниями [20]. В нашем исследовании дислипидемия и ожирение четко ассоциировались с активностью ЮИА и уровнем СРБ.

В целом, полный симптомокомплекс МС — сочетание двух обязательных критериев (АГ, нарушения углеводного обмена или дислипидемии) с абдоминальным ожирением — имел место у 30 (36,6%) детей с ЮИА (в том числе у 7 детей с системным ЮИА, у двух — с олигоартритом, по одному — с псориатическим артритом и артритом с энтезитом и 19 — с полиартритом), 28 из которых полностью или частично представляли финно-угорскую народность и не определялся в контрольной группе ($p < 0,05$). Распространенность метаболических нарушений ассоциировалась с системным лечением ГК (68,6% пациентов получали пульс-терапию ГК) и не зависела от применения ГИБП.

Атерогенная направленность обмена, высокая распространенность ожирения и АГ позволила американским специалистам обосновать включение пациентов с ЮИА в группу умеренного риска развития атеросклероза с обязательной кардиоваскулярной профилактикой [10]. Очевидно, подобные или даже более агрессивные подходы к предупреждению сердечно-сосудистых катастроф должны быть использованы и для российской популяции, особенно в регионах, «эндемичных» по ревматологической и кардиоваскулярной патологии, к которым в полной мере относится Республика Мордовия.

Выводы

1. Полный симптомокомплекс МС диагностирован у 36,6% детей с ЮИА и не определялся в контрольной группе

2. У детей с ЮИА чаще, чем у здоровых детей, выявлялись такие компоненты МС, как ожирение (18,3%), АГ (19,5%) и нарушение липидного обмена (40%).

3. Компоненты МС лишь частично (АГ и нарушение углеводного обмена) связаны с приемом ГК, а в основном опосредованы высокой воспалительной активностью болезни.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках научных тем № 01.2.00704779 «Особенности региональной патологии и комплексные медицинские исследования для Республики Мордовия» и № 01.2.00704782 «Медицинские основы жизнедеятельности организма в норме, патологии и эксперименте».

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Исследование было представлено в виде стендового доклада на конгрессе VI Europaediatrics (2013) и в виде устных докладов на конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (2012), Всероссийском конгрессе ревматологов (2013) и на школе детского кардиолога в рамках Национального конгресса «Человек и лекарство» (2014).

Благодарности

Авторы выражают благодарность директору ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой академику Е.Л. Насонову и руководителю детского отделения к.м.н. И.П. Никишиной за неоценимый вклад в развитие детской ревматологии в регионах России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиппел ДжЛ, Стоун ДжХ, Кроффорд ПДж, Уайт ПХ. Ревматические заболевания. Том 2. Заболевания костей и суставов. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 520 с. [Klippel JL, Stoun JH, Krofford PJ, Uait PH. *Revmaticheskie zabolovaniya. Tom 2. Zabolovaniya kostei i sustavov* [Rheumatic diseases. Vol. 2. Diseases of bones and joints]. Nasonov EL, Nasonova VA, Olyunin YuA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 520 p.]
2. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. DOI: 10.1186/ar2383. Epub 2008 Mar 6.
3. Solomon DH, Karlo EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2>.
4. Kitas GD, Gabriel ShE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):8–14. DOI: 10.1136/ard.2010.142133. Epub 2010 Nov 24.
5. Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):195–202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20363>.
6. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005;28(2):385–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.2.385>.
7. Ferreira AP, Oliveira CE, Franca NM. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr*. 2007;83(1):21–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1562>.
8. Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the cross-roads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev*. 2011 Aug;10(10):582–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.018>.
9. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM 3rd, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol*. 2011 Jan;38(1):29–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100346>.
10. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114(24):2710–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568>.
11. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al.; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299–306. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>.
12. Pietrewicz E, Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pol Merkur Lekarski*. 2007;22(129):211–4.
13. Goncalves Marangoni R, Hayata AL, Borba EF, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics*. 2011;66(9):1549–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322011000900007>.
14. Glowinska-Olszewska B, Bossowski A, Dobrenko E, et al. Subclinical cardiovascular system changes in obese patients with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:436702. DOI: 10.1155/2013/436702. Epub 2013 Mar 11.
15. Zanette CA, Machado SH, Tavares Brenol JC, Xavier RM. Metabolic syndrome and juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(2):190–204. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000200008>.
16. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1039–49. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.159228. Epub 2008 Mar 20.
17. Toms TE, Kitas GD. Dyslipidemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(3):301–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157016110791112269>.
18. Ostchega Y, Carroll M, Prineas RJ, et al. Trends of elevated blood pressure among children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988–2006. *Am J Hypertens*. 2009;22(1):59–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2008.312>.
19. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2276–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.147835>.
20. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013 Aug;12(10):1004–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.013>.

Случай гигантоклеточного артериита, проявившегося дорсолатеральным медуллярным инфарктом мозга

Акимов В.С., Айвори М.А., Лищук С.В., Жилиев Е.В.

ЗАО «Европиан
Медикал Центр»,
Москва, Россия
129090 Москва,
ул. Щепкина, 35

CJSC «European
Medical Center»,
Moscow, Russia
35, Shchepkina St.,
Moscow, 129090

Контакты: Виталий
Сергеевич Акимов;
vakimov@emcmos.ru

Contact: Vitaly Akimov;
vakimov@emcmos.ru

Поступила 12.05.14

Представлен случай гигантоклеточного артериита, первыми клиническими симптомами которого стали повышение температуры тела и развитие инфаркта в бассейне левой позвоночной артерии. По данным магнитно-резонансной ангиографии выявлено ее протяженное сужение. В лабораторных данных обращало на себя внимание значительное увеличение СОЭ и повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови. При направленном обследовании пациентки выявлено отсутствие пульсации на пальпируемых височных артериях. Диагноз подтвержден специфическими данными биопсии, включая обнаружение гигантских многоядерных клеток. На данном примере авторы обсуждают проблемы диагностики заболевания, роль лучевых методов (ультразвуковое ангиосканирование, магнитно-резонансная и компьютерно-томографическая ангиография, позитронно-эмиссионная томография) и необходимость осторожности в отношении лиц пожилого возраста со значительным увеличением СОЭ и повышенным уровнем СРБ.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит; биопсия височной артерии; магнитно-резонансная ангиография.

Для ссылки: Акимов ВС, Айвори МА, Лищук СВ, Жилиев ЕВ. Случай гигантоклеточного артериита, проявившегося дорсолатеральным медуллярным инфарктом мозга. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):578–581.

THE CASE OF THE GIANT-CELL ARTERITIS MANIFESTED AS DORSOLATERAL MEDULLARY INFARCTION Akimov V.S., Ivory M.A., Lishchuk S.V., Zhilyaev E.V.

The case of a giant-cell arteritis is presented. First clinical signs of the disease were fever and development of infarction in the basin of the left vertebral artery. Magnetic resonance angiography showed its prolonged diminution. Laboratory results were remarkable for the high rate of erythrocyte sedimentation and the increase of C-reactive protein (CRP) concentration. Physical examination revealed acrotism in temporal arteries. Diagnosis was proven by biopsy results which included giant multinucleate cells. Authors discuss problems of diagnosis of the disease, the role of radiological methods (angio-ultrasonography, magnetic resonance and computed tomography aided angiography, positron-emission tomography) and the necessity to pay particular attention to the elderly patients with high rate of erythrocyte sedimentation and the increased CRP concentration.

Key words: giant-cell arteritis; biopsy of temporal artery; magnetic-resonance angiography.

Reference: Akimov VS, Ivory MA, Lishchuk SV, Zhilyaev EV. The case of the giant-cell arteritis manifested as dorso-lateral medullary infarction. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):578–581.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-578-581>

Гигантоклеточный артериит (ГКА; син.: височный артериит, болезнь Хортона–Магата–Брауна) — один из наиболее частых васкулитов у взрослых. Несмотря на его значительную распространенность и существенный прогресс в области лучевой диагностики данного заболевания, распознавание ГКА часто оказывается весьма затруднительным. Это связано в первую очередь с вариабельностью клинических проявлений. Примером необычного течения ГКА может быть следующее клиническое наблюдение.

Больная С., 80 лет, была госпитализирована в клинику 09.11.2013 г. с жалобами на головокружение, неустойчивость, тошноту, рвоту, онемение правой половины лица, нарушение функции и покалывание в правых конечностях.

22.10.2013 г. пациентка обращалась к врачу общей практики с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, кашель,

боли в горле и, позднее, боли в шее слева. Установились диагнозы «острого респираторного заболевания», «острого бронхита», а затем «острого шейного лимфаденита». По поводу этих симптомов пациентка сначала получала кларитромицин 500 мг/сут, парацетамол, карбоцистеин, лоратадин и местно лизоцим/пиридоксин. 26.10.2013 г. в связи с сохранением лихорадки медикаментозная терапия была изменена на моксифлоксацин 400 мг/сут, парацетамол и местно мирамистин, проводилась рентгенография органов грудной клетки, не выявившая патологии. В клиническом анализе крови от 26.10.2013 г. был выявлен умеренный тромбоцитоз ($525 \cdot 10^9/\text{л}$). Ухудшение состояния 06.11.2013 г., когда появились головокружение и нарушение функции правой руки. Пациентка связала данные симптомы с началом приема моксифлоксацина и не обращалась к врачу. Дальнейшее ухудшение состояния 07.11.2013 г.: пациентка не могла стоять из-

за неустойчивости, отмечалась повторная рвота. Одни сутки пациентка провела в стационаре другой больницы, где проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга, не выявившая какой-либо патологии.

У пациентки на протяжении последних 1,5 лет диагностируется артериальная гипертензия с максимальными подъемами артериального давления (АД) до 180/120 мм рт. ст. По поводу данного заболевания больная постоянно принимает эналаприл 2,5 мг/сут, на фоне которого АД удерживается на значениях 110–130/70–80 мм рт. ст.

При поступлении в стационар состояние больной средней тяжести. Температура тела 36,9° С, пульс ритмичный, с частотой 70 ударов в минуту, АД – 155/70 мм рт. ст., небольшая асимметрия глазных щелей ($D>S$), гипестезия и гипопалезия правой половины лица, горизонтальный нистагм при взгляде вправо, девиация языка вправо, нарушение движений в правых конечностях без явного снижения силы, гипестезия левых конечностей, подошвенные и кистевые пирамидные знаки слева, дисметрия на конечностях с обеих сторон, неустойчивость в положении сидя и стоя с падением вправо.

При поступлении отмечались умеренная анемия, тромбоцитоз, значительное увеличение СОЭ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявила инфаркт в острой стадии в дорсолатеральных отделах продолговатого мозга справа на уровне миндалин мозжечка на фоне хронических сосудисто-атрофических изменений вещества головного мозга (рис. 1). Магнитно-резонансная ангиография зафиксировала протяженное сужение левой позвоночной артерии в сегменте V4 (рис. 2).

Однако обследование, проведенное в первые сутки, не выявило вероятной причины инсульта. Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий показала лишь умеренное атеросклеротическое стенозирование сонных артерий с сужением до 50–55% в области бифуркации правой общей сонной артерии и в устье внутренней сонной артерии без гемодинамических нарушений. Суточное мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) не выявило значимых нару-

шений сердечного ритма. В ходе эхокардиографии не обнаружено потенциальных источников кардиоэмболии. Ультразвуковое обследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и КТ органов грудной клетки не выявили клинически значимой патологии.

Пациентка с момента поступления получала лечение в соответствии с общепринятыми протоколами лечения инфаркта мозга некардиоэмболической природы: ацетилсалициловая кислота 300 мг/сут, дополнительно – надропарин кальция 5700 МЕ/сут с целью профилактики тромботических осложнений в связи с вынужденным постельным режимом, аторвастатин 20 мг/сут в связи с наличием атеросклероза артерий, лизиноприл 5 мг/сут для снижения АД, цитиколин 2000 мг/сут в качестве нейропротектора, пантопразол 20 мг/сут для профилактики острых повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. На фоне проводимого лечения состояние пациентки оставалось стабильным, наблюдался регресс имевшегося неврологического дефицита.

Однако в вечерние часы продолжали фиксироваться подъемы температуры тела до 38,0–38,8° С, сохранялись повышенными СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ). При физикальном обследовании обращено внимание на пальпируемость височных артерий с обеих сторон при отсутствии их пульсации. Отмечена болезненность при пальпации общей сонной артерии слева. Вышеуказанные симптомы дали основание заподозрить ГКА, несмотря на отсутствие характерных для этого заболевания головной боли, полимиалгии и болезненности височных артерий. Для подтверждения диагноза 15.11.2013 г. под местной анестезией была проведена биопсия правой височной артерии.

При исследовании серийных срезов толщиной 4 мкм (рис. 3) выявлена обильная инфильтрация артерии лимфоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками. В зоне инфильтрации имеются признаки разрушения стенки сосуда и фрагментации эластических волокон, замещения их соединительной тканью. Вовлеченная в воспалительный процесс стенка сосуда склерозирована, что является исходом тромбообразования. При этом свежих

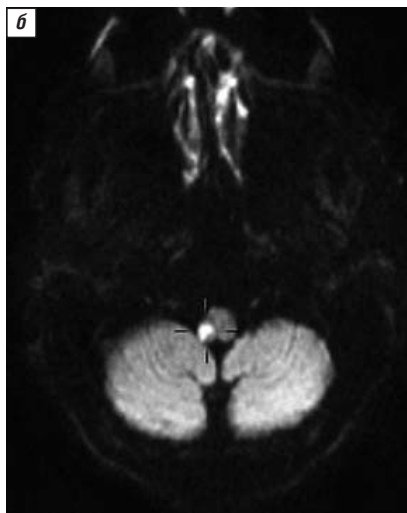
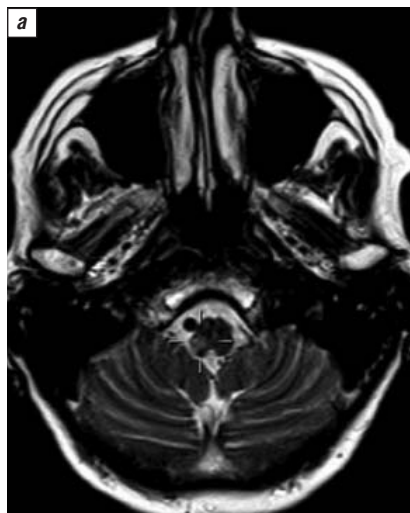


Рис. 1. МРТ головного мозга больной С. На T2 изображении (а) и диффузионно-взвешенном (b1000) изображении (б), полученных 09.11.2013 г., определяется участок повышенного сигнала в продолговатом мозге (отмечен перекрестием) – острая ишемия в бассейне правой задней нижней мозжечковой артерии



Рис. 2. Магнитно-резонансная ангиограмма артерий головного мозга больной С. (без контрастирования). Определяются протяженный стеноз (указан стрелками) левой позвоночной артерии, а также отсутствие задней левой соединительной артерии – разобщение виллизиева круга

тромбов в препаратах выявлено не было, что свидетельствует о длительности существования патологического процесса. В непосредственной близости от склерозированного сосуда обнаружены более мелкие сосуды, отражающие процесс реваскуляризации, характерный для длительной и постепенной облитерации просвета сосуда. При более детальном изучении в инфильтрате обнаружены гигантские многоядерные клетки, сходные с клетками Пирогова—Лангханса и клетками инородных тел (рис. 4). Выявленные изменения в височной артерии являются высокоспецифичными для ГКА.

КТ органов грудной клетки не выявила изменений грудной аорты.

16.11.2013 г. пациентке был назначен преднизолон в дозе 50 мг/сут (масса тела пациентки 61 кг), продолжено лечение ацетилсалициловой кислотой по 300 мг/сут. На фоне приема преднизолона температура тела нормализовалась в течение 2 дней, было отмечено быстрое снижение СОЭ и уровня СРБ. Отмечался дальнейший регресс неврологического дефицита: к 19.11.2013 г. пациентка могла стоять с опорой, с 22.11.2013 г. начала ходить с помощью инструктора-реабилитолога, 19.12.2013 г. перемещалась самостоятельно. С учетом положительной динамики состояния 19.12.2013 г. начато снижение дозы преднизолона.

Обсуждение

ГКА — первичный системный васкулит, преимущественно поражающий крупные сосуды, чаще сонные и позвоночные артерии и их ветви. Более характерно вовлечение артерий мышечно-эластического типа, однако описано нередкое поражение аорты (около 20% случаев) и таких относительно мелких сосудов, как цилиарные артерии. Заболевание возникает почти исключительно у лиц старше 50 лет, в 2–6 раз чаще у женщин, чем у мужчин [1].

Наиболее частыми осложнениями ГКА являются нарушения зрения, аневризмы грудной аорты, нарушения мозгового и коронарного кровообращения [1, 2]. Ишемическое поражение головного мозга обычно происходит при вовлечении либо общей сонной, либо экстракраниальной части внутренней сонной артерии, реже — проксимальной интракраниальной ее части. В вертебробазилярной системе нарушения мозгового кровообращения чаще обусловлены вовлечением экстракраниальной части позвоночной артерии, реже — ее интракраниальной части в пределах 5 мм после прободения твердой мозговой оболочки. Еще реже вовлечение распространяется на основную артерию [3–5]. Отмечено, что поражения позвоночных артерий возникают чаще, чем каротидного бас-

сейна [6]. Описано также возникновение тромбоза брахиоцефальных артерий в результате диссекции аорты и ее ветвей [7].

В качестве первых симптомов ГКА, заставляющих пациента обратиться к врачу, описаны головная боль вследствие воспаления височной и/или затылочной артерии и их ветвей (присутствует в 72% случаев ГКА), боли в шее, туловище, плечах, ягодицах в рамках ревматической полимиалгии (58%), мышечная слабость (56%), лихорадка (35%), периодические или стойкие нарушения зрения (около 20%), транзиторная ишемическая атака или инсульт (7%). В качестве редких проявлений описаны нарушения функции языка (4%), диплопия (2%), миелопатия (<1%), мононевропатия (<1%), энцефалопатия и мультиинфарктная деменция [8, 9]. В случае смерти пациента от ГКА в 17% случаев непосредственной причиной смерти является инсульт [10]. Для диагностики ГКА используются критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) (см. таблицу).

У нашей пациентки поражение мозга оказалось типичным для ГКА. Правосторонний дорсолатеральный медулярный инфаркт мозга с развитием альтернирующего синдрома, близкого к синдрому Валленберга—Захарченко, возникает при поражении правой задней ниж-

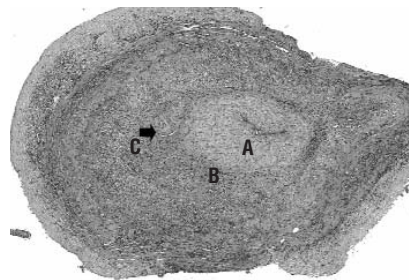


Рис. 3. Микрофотография поперечного среза правой височной артерии больной С. На срезе маркированы: А – фиброзная ткань, замещающая просвет сосуда, который сохранился лишь в виде узкой полоски; В – плотный мононуклеарный инфильтрат, окружающий фиброзную ткань; С – просвет мелкого вновь образованного сосуда (указан стрелкой) – отражение реваскуляризации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

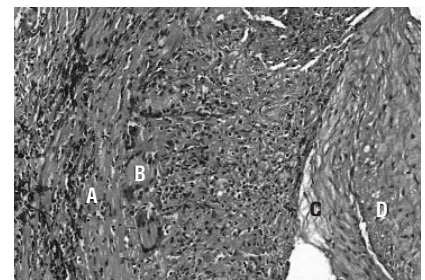


Рис. 4. Деталь микрофотографии – стенка и просвет пораженного сосуда. На срезе маркированы: А – выраженный мононуклеарный инфильтрат с разрушением эластических волокон; В – характерные для ГКА гигантские клетки в мононуклеарном инфильтрате; С – просвет сосуда, практически полностью заполненный организованным тромбом; D – просвет мелкого сосуда, образовавшегося в ходе реваскуляризации тромба. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Классификационные критерии гигантоклеточного артериита ACR (1990) [11]

Критерий	Определение
Возраст в момент начала заболевания ≥ 50 лет	Возникновение первых проявлений болезни в возрасте 50 лет или старше
Новая головная боль	Вновь возникшая головная боль или новый характер головной боли
Изменения височных артерий	Болезненность височной артерии при пальпации или снижение ее пульсации, не связанное с атеросклерозом артерий шеи
Увеличение СОЭ	СОЭ ≥ 50 мм/ч (по методу Вестергрена)
Изменения в биоптате височной артерии	Васкулит, характеризующийся преобладанием мононуклеарно-клеточных инфильтратов, или гранулематозное воспаление, обычно с многоядерными гигантскими клетками

Примечание. Для подтверждения диагноза ГКА необходимо наличие по крайней мере трех критериев.

ней мозжечковой артерии, которая является первой и крупнейшей ветвью позвоночной артерии после входа в череп.

Особенностью данного случая следует считать длительное малосимптомное течение заболевания, затруднявшее его своевременную диагностику. Так, у пациентки отсутствовали головная боль и ревматическая полимиалгия. Первый клинический симптом заболевания (лихорадка) появился за 3 нед до развития инфаркта мозга. Однако данные гистологического исследования височной артерии (полная организация внутрисосудистого тромба и реваскуляризация) дают основания утверждать, что васкулит имеет значительно большую давность. Это означает, что на протяжении длительного времени заболевание протекало полностью асимптомно.

С учетом возможности атипичного и малосимптомного течения ГКА большое значение приобретают методы лучевой диагностики. Методом выбора является УЗИ с цветовым доплеровским картированием. Характерные изменения проявляются симптомом гало (halo sign), основа которого — увеличение диаметра височной артерии за счет утолщенных гипоехогенных стенок сосуда. В ходе диагностического процесса могут исследоваться височные, затылочные, общие и наружные сонные, подключичные и плечевые артерии [12, 13]. Показано, что эти изменения должны регрессировать на фоне успешного лечения заболевания.

Магнитно-резонансная ангиография также позволяет выявлять воспалительные изменения стенки сосуда и окружающих тканей, выражающиеся утолщением артериальной стенки с активным накоплением контрастного вещества (T1 с контрастированием и подавлением сигнала от жировой ткани) [13, 14]. Чувствительность метода составляет 90,5%, специфичность — 72,2%. В отдельных слу-

чаях для диагностики ГКА может использоваться компьютерно-томографическая ангиография [12].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ с 18-фтордезоксиглюкозой, очень чувствительна в определении изменений в крупных сосудах (аорта и брахиоцефальные артерии) при васкулитах. Однако данные о специфичности этого метода в диагностике ГКА на настоящий момент противоречивы [14].

Обнаруженное в обсуждаемом наблюдении при магнитно-резонансной ангиографии протяженное поражение позвоночной артерии типично для ГКА, хотя и данная находка не может считаться высокоспецифичной и не могла быть основанием для установления диагноза.

В целом анализ данного клинического наблюдения дает повод к более внимательному отношению к пожилым лицам со значительным увеличением СОЭ и повышением уровня СРБ. Эти изменения, по-видимому, на протяжении длительного времени были единственными проявлениями заболевания у пациентки С. Ведение таких больных должно включать как тщательное физикальное (осмотр и пальпация), так и, в ряде случаев, лучевое (дуплексное ультразвуковое сканирование) обследование височных, наружных и общих сонных артерий.

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. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(21):376–86. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0376. Epub 2013 May 24.
2. Ray JG, Mamadani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. *Heart*. 2005;91(3):324–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2004.037481>.
3. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):985. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22359>.
4. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology*. 1988;38(3):352. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.38.3.352>.
5. Caselli RJ, Hunder GG. Neurologic complications of giant cell (temporal) arteritis. *Semin Neurol*. 1994;14(4):349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1041094>.
6. Rüegg S, Engelter S, Jeanneret C, et al. Bilateral vertebral artery occlusion resulting from giant cell arteritis: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200301000-00001>.
7. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, et al. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3522. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11353>.
8. Ramachandran TS. Temporal/giant cell arteritis clinical presentation. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1147184>
9. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Molina-Catenario CA, et al. Stroke and multi-infarct dementia as presenting symptoms of giant cell arteritis: report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):335–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181908e96>.
10. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24(6):422. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(95\)80010-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(95)80010-7).
11. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1122–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330810>.
12. Weerakkody Yu. Giant cell arteritis. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/giant-cell-arteritis>
13. Вольф КЮ. Лучевая диагностика. Артерии и вены. Пер. с англ. Под ред. Т.В. Алекперовой. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 320 с. [Vol'f KYu. *Luhevaya diagnostika. Arterii i veny* [Radiodiagnosis. Arteries and veins]. Translation from English. Alekperova TV, editor. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 320 p.]
14. Bley TA, Uhl M, Carew J, et al. Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(9):1722–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A0638>.