

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2014 (52) 6

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

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

А. Гаспарян — профессор, Бирмингем, Великобритания

Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия

М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия

Дж.С. Смолен — профессор, Вена, Австрия

Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — 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

M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy

N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany

A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK

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

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



Фото на обложке:

*М.Н. Чамурлиева,
Е.Ю. Логинова,
Т.В. Кортаева,
Э.А. Баткаев*

«Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Erythrodermology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования»

МРТ левой кисти: эрозия головок I и III пястных костей и головчатой кости (стрелки), тендовагиниты сгибателей пальцев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

EDITORIAL BOARD:

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

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 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(6):582–696**
© 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

Ассоциация ревматологов России – от прошлого к настоящему и будущему	586
<i>Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Балабанова Р.М., Алексеева Л.И., Денисов Л.Н.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ревматоидный артрит и беременность	589
<i>Кошелева Н.М., Матянова Е.В.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2	600
<i>Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л., Тогизбаев Г.А., Мартусевич Н.А., Арьян А.А., Ризамухамедова М.З.</i>	

Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев	607
<i>Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Олюнин Ю.А., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Смирнов А.В., Волков А.В., Насонов Е.Л.</i>	

Применение ритуксимаба у больных с системными проявлениями болезни Шегрена	615
<i>Логвиненко О.А., Васильев В.И., Сафонова Т.Н., Родионова Е.Б., Александрова Е.Н.</i>	

Эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител	624
<i>Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.</i>	

Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов	631
<i>Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрдес Ш.Ф., Филатова Е.Г.</i>	

Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования	636
<i>Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Кортаева Т.В., Баткаев Э.А.</i>	

Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп	643
<i>Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Псориазический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение	650
<i>Кортаева Т.В.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Вакцинация в ревматологии: современные аспекты	660
<i>Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Полянская М.В.</i>	

ОБЗОРЫ

Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом	669
<i>Дыдыкина П.С., Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л.</i>	

ДИСКУССИЯ

Является ли псориазический артрит действительно псориазическим?	678
<i>Эрдес Ш.Ф.</i>	

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО

Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trial and Research group) по проблеме «Системная склеродермия»	682
<i>Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н., Шабанова С.Ш.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Европейский конгресс ревматологов (Париж, 11–14 июня 2014 г.) – проблемы ревматоидного артрита	689
<i>Авдеева А.С., Каратеев Д.Е., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.</i>	

C O N T E N T S

EDITORIAL

- The Association of Rheumatologists of Russia: From the past to the present and the future** 586
Nasonov E.L., Amirdzhanova V.N., Balabanova R.M., Alekseeva L.I., Denisov L.N.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Rheumatoid arthritis and pregnancy** 589
Kosheleva N.M., Matyanova E.V.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: Preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey** 600
Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L., Togizbaev G.A., Martusevich N.A., Aroyan A.A., Rizamukhamedova M.Z.
- The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients** 607
Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Gridneva G.S., Kanonirova M.A., Muravyev Yu.V., Lukina G.V., Olyunin Yu.A., Kasumova K.A., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Avdeeva A.A., Popkova T.V., Novikova D.S., Smirnov A.V., Volkov A.V., Nasonov E.L.
- Use of rituximab in patients with systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome** 615
Logvinenko O.A., Vasilyev V.I., Safonova T.N., Rodionova E.B., Aleksandrova E.N.
- Efficacy of adalimumab in early rheumatoid arthritis in relation to its serum level and the presence of anti-drug antibody** 624
Avdeeva A.A., Aleksandrova E.N., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Novikov A.A., Cherkasova M.V., Nasonov E.L.
- Analysis of the pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis** 631
Filatova E.S., Turovskaya E.F., Alekseeva L.I., Erdes Sh.F., Filatova E.G.
- Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination** 636
Chamurlieva M.N., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Batkaev E.A.
- An epidemiological survey of osteoporotic fractures in older residents from the Middle Urals** 643
Gladkova E.N., Khodyrev V.N., Lesnyak O.M.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Psoriatic arthritis: Classification, clinical presentation, diagnosis, treatment** 650
Korotaeva T.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Vaccination in rheumatology: Current aspects** 660
Belov B.S., Naumtseva M.S., Tarasova G.M., Polyanskaya M.V.

REVIEW

- Impact of biological therapy on bone in patients with rheumatoid arthritis** 669
Dydykina P.S., Dydykina I.S., Nasonov E.L.

DISCUSSION

- Is psoriatic arthritis really psoriatic?** 678
Erdes Sh.F.

INTERNATIONAL COOPERATION

- The main results of cooperation between the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and research centers of Europe within the EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research group) in systemic sclerosis** 682
Ananyeva L.P., Starovoitova M.N., Shabanova S.Sh.

INFORMATION

- The European Congress of Rheumatology (Paris, 11–14 June 2014): Problems of rheumatoid arthritis** 689
Avdeeva A.A., Karateev D.E., Denisov L.N., Nasonov E.L.

Ассоциация ревматологов России – от прошлого к настоящему и будущему

Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Балабанова Р.М., Алексеева Л.И., Денисов Л.Н.

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

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

Контакты: Римма Михайловна Балабанова;
balabanova@iramn.ru

Contact:
Rimma Balabanova;
balabanova@iramn.ru

Поступила 07.11.14

В истории и современной деятельности отечественной ревматологии важнейшее место занимает Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» (АРР). В 1928 г. был создан Комитет по изучению ревматизма и борьбе с ним, который по существу являлся предшественником Всесоюзного (1964) и Всероссийского (1987) научных обществ ревматологов, правопреемником которых стала АРР (1991). Сегодня АРР – одна из самых крупных и влиятельных общественных медицинских организаций в России, деятельность которой позволила сохранить и укрепить ревматологическую службу в стране, подготовить высококвалифицированные кадры, оказывающие помощь больным с ревматическими заболеваниями.

В последние годы были разработаны инновационные генно-инженерные биологические препараты, применение которых позволило существенно улучшить результаты лечения. Однако кардинальное улучшение прогноза связано не только с внедрением инновационных лекарственных средств, но и с совершенствованием стратегии фармакотерапии, базирующейся на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможности») активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии, цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии («Лечение до достижения цели» – Treat to Target). АРР включилась в выполнение этой международной инициативы вместе с ревматологами Европы сразу после ее создания в 2010 г.

Во все времена одной из основных задач АРР была работа по повышению квалификации врачей-ревматологов. АРР была предложена модель «образования через всю жизнь», предусматривающая непрерывное медицинское образование, включающее участие ревматологов в очных и on-line циклах повышения квалификации врачей, семинарах, школах, конференциях, съездах и конгрессах. На сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой создан портал образовательных программ по ревматологии, доступный всем ревматологам страны. АРР сегодня объединяет в своих рядах не только ревматологов, но и врачей смежных специальностей: кардиологов, гастроэнтерологов, реабилитологов, травматологов-ортопедов, эндокринологов, неврологов, психиатров.

Последние 10 лет к проведению мероприятий АРР присоединяется общероссийская организация инвалидов – Ассоциация «Надежда».

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Балабанова РМ и др. Ассоциация ревматологов России – от прошлого к настоящему и будущему. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):586–588.

THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA: FROM THE PAST TO THE PRESENT AND THE FUTURE

Nasonov E.L., Amirdzhanova V.N., Balabanova R.M., Alekseeva L.I., Denisov L.N.

The All-Russian public organization «The Association of Rheumatologists of Russia» (ARR) is in the forefront of the history and present-day activity of Russian rheumatology. In 1928, the Committee on Rheumatism and Control was set up, which was essentially the predecessor to All-USSR (1964) and All-Russian (1987) research societies of rheumatologists, which were succeeded by ARR (1991).

Today ARR is one of the largest and influential public health organizations in Russia, the activity of which has been able to sustain and strengthen a rheumatology service in the country and to train a highly experienced professional community rendering care for patients with rheumatic diseases. Innovative biological agents that could substantially improve treatment results have been recently designed. However, cardinal prognosis improvement is associated not only with the introduction of the innovative medicines, but also with the improvement of early-diagnosis-based pharmacotherapy strategy that determines the possible initiation of very early (a window of opportunity) active tightly controlled anti-inflammatory therapy whose goal is to maximally achieve active remission (to treat to target). ARR jointly with European rheumatologists has been engaged in this international initiative shortly since its creation in 2010.

Further training of rheumatologists has been one of the main tasks of ARR at all times. ARR has proposed a learning-through-life model of continuing medical education, by involving rheumatologists at full-term and on-line advanced training cycles, seminars, schools, conferences, meetings, and congresses. At the website of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology there is a portal of education programs in rheumatology, which is available to all rheumatologists of the country. Today ARR unites not only rheumatologists, but also physicians of related professions: cardiologists, gastroenterologists, aftercare specialists, traumatologists/orthopedists, endocrinologists, neurologists, and psychiatrists. In the past decade, the All-Russian society of disabled people «Nadezhda (Hope) Association» has joined ARR in implementing its measures.

Reference: Nasonov EL, Amirdzhanova VN, Balabanova RM, et al. The Association of Rheumatologists of Russia: From the past to the present and the future. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):586–588.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-586-588>

У нашей профессии – ревматологии – богатая и очень интересная история, и наш долгий путь к созданию Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР), 90-летний юбилей которой мы будем отмечать в 2018 г., – тоже часть нашей истории.

Прошло много лет с момента организации Комитета по изучению ревматизма и борьбе с ним (1928), который по существу является предшественником Всесоюзного (1964) и Всероссийского (1987) научных обществ ревматологов, правопреемником которых стала АРР (1991).

Наш предшественник – Комитет по изучению ревматизма и борьбе с ним – был создан по предложению широкой медицинской общественности и уже к концу 1928 г. был признан Международной антиревматической лигой как ее секция по аналогии с соответствующими организациями европейских стран и США. Несмотря на то что он был организован при Министерстве здравоохранения, Комитет был по существу настоящей общественной организацией, в которой существовала выборность руководящих органов, собственное независимое издание – журнал «Acta rheumatica» (1-й выпуск), «Acta rheumatologica» (2-й выпуск) и «Вопросы ревматизма» (начиная с 3-го выпуска).

В предисловии к первому выпуску «Acta rheumatica» (1929) нарком здравоохранения РСФСР Н.А. Семашко отметил: «Присоединяясь к Международной организации, он (т. е. Комитет) должен взять у заграничной науки все ее достижения и оплодотворить их тем социальным содержанием, которое дает ему в руки Советская система. Акцент на профилактику, на борьбу с профессиональными заболеваниями, на изучение социально-бытовых условий, широкую санитарно-просветительную работу, развертывание мероприятий по охране труда, по улучшению жилищных условий населения – вот что должен иметь в виду Советский комитет по изучению ревматизма в своей работе помимо клинических и других исследований». Работа Комитета регулировалась положением, в соответствии с которым председателем бюро Комитета был избран М.П. Кончаловский, его заместителями – С.А. Брунштейн и Н.Н. Бурденко, а ученым секретарем – Г.М. Данишевский. В состав первого комитета вошли такие выдающиеся ученые, как А.И. Абрикосов, Е.М. Брусиловский, С.Н. Давиденков, А.А. Кисель, Д.Д. Плетнев и др.

М.П. Кончаловский и Г.М. Данишевский являлись постоянными представителями Комитета в Международной антиревматической лиге, принимали участие в работе I, II и III конгрессов (1929, 1931 и 1932 гг.), а в мае 1934 г. в Москве прошел IV Международный антиревматический конгресс, председателем которого был профессор М.П. Кончаловский. Необходимо подчеркнуть, что этот конгресс вообще был первым международным мероприятием после создания СССР.

Охвативший врачей и ученых огромный энтузиазм способствовал тому, что к этому времени в стране действовали 42 комитета, около 150 различных противоревматических учреждений (диспансеры, кабинеты, аванпосты в цехах заводов, специализированные отделения, были выделены ревматологические палаты и койки). Создавались ревматологические санатории, лесные школы и др., был разработан и внедрен в практику принцип трехэтапного лечения ревматизма: стационар–поликлиника–санаторий. Эффективная деятельность Комитета способствовала появлению новых институтов, в тематику которых включались проблемы ревматизма: в 1933 г. был создан Всесоюзный институт экспериментальной медицины, в 1936 г. – Институт клинической бальнеологии (впоследствии Сочинский НИИ курортологии и физиотерапии), первым директором которого был А.И. Нестеров.

Деятельность Комитета способствовала бурному развитию научных исследований, результаты которых, доложенные на IV Международном конгрессе, показали, что их уровень соответствовал международному, а социальная и профилактическая направленность была выше зарубежной.

В послевоенные годы ревматология быстро восстановила свой потенциал. В 1947 г. состоялся пленум Всесоюзного антиревматического комитета, по предложению которого наиболее важные научные проблемы ревматологии были включены в пятилетний план развития медицинской науки страны. В 1948 г. был издан приказ Минздрава СССР №131 «О мероприятиях по усилению борьбы с ревматизмом и заболеваниями органов движения». Этим же приказом территориальным органам здравоохранения было дано указание восстановить антиревматические кабинеты.

Огромную роль в развитии ревматологической службы сыграл Приказ МЗ СССР №582 от 1958 г. «Об усилении мероприятий по борьбе с ревматизмом». В эти сроки при Президиуме АМН СССР был организован Всесоюзный комитет по изучению ревматизма и болезней суставов. Активная позиция академика А.И. Нестерова способствовала открытию в Москве в 1958 г. Института ревматизма на бывшей базе Института курортологии и физиотерапии.

В 1961 г. под руководством А.И. Нестерова была проведена 1-я Всесоюзная ревматологическая конференция с участием зарубежных ученых (Г. Селье, Ф. Кост и др.), а в 1964 г. создано Всесоюзное научное общество ревматологов (ВНОР). В последующем в большинстве республик СССР были образованы национальные отделения ВНОР.

На первом Всесоюзном съезде ревматологов (1971) впервые были подняты вопросы диагностики и лечения инфекционного неспецифического (ревматоидного) полиартрита, системных заболеваний соединительной ткани, обсуждались классификация и номенклатура заболеваний суставов. Последний Всесоюзный съезд ревматологов с международным участием прошел в 1991 г. в Минске. После этого ВНОР было переименовано в Общественное объединение «Ассоциация ревматологов России» (АРР). Президиентом АРР с этого времени и по 2001 г. была академик В.А. Насонова, с 2001 по 2005 г. – профессор Р.М. Балабанова, с 2005 г. этот пост занимает академик РАН Е.Л. Насонов.

Сегодня АРР – одна из самых крупных и влиятельных общественных медицинских организаций в России, деятельность которой позволила сохранить и укрепить ревматологическую службу в стране, подготовить высококвалифицированные кадры, оказывающие помощь больным с ревматическими заболеваниями (РЗ).

В последние годы для лечения РЗ были специально разработаны инновационные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела и рекомбинантные белки, ингибирующие активность важнейших «провоспалительных» цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса. Применение ГИБП позволило существенно улучшить результаты лечения и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе этих заболеваний. Однако кардинальное улучшение прогноза связано не только с внедрением инновационных лекарственных средств, но и с совершенствованием стратегии фармакотерапии РЗ. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможности») активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии, цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии («Лечение до достижения цели» – Treat to Target). АРР включилась в вы-

полнение этой международной инициативы вместе с ревматологами Европы сразу после ее создания в 2010 г. В этом отношении особую роль сыграли центры терапии ГИБП, созданные во всех субъектах Российской Федерации, а в дальнейшем и работа Общероссийского регистра больных ревматоидным артритом.

Во все времена одной из основных задач АРР была работа по повышению квалификации врачей-ревматологов. В новых условиях, когда развитие медицины идет семимильными шагами, стало очевидно, что концепция «образование на всю жизнь» должна быть пересмотрена. Повышение квалификации один раз в 5 лет на современном уровне развития ревматологии стало недостаточным, поэтому АРР была предложена модель «образования через всю жизнь», предусматривающая непрерывное медицинское образование, включающее участие ревматологов в очных и on-line циклах повышения квалификации врачей, семинарах, школах, конференциях, съездах и конгрессах. На сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой создан портал образовательных программ по ревматологии, доступный всем ревматологам страны. Большая роль в процессе обучения придается журналу «Научно-практическая ревматология», входящему в перечень журналов ВАК для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций, отдельные рубрики которого («Программа непрерывного последипломного образования», «Обзоры», «Лекции», «Наблюдения из практики») предназначены для обучения практических врачей.

АРР сегодня объединяет в своих рядах не только ревматологов, но и врачей смежных специальностей: кардиологов, гастроэнтерологов, реабилитологов, травматологов-ортопедов, эндокринологов, неврологов, психиатров. Проблема мультиморбидности в медицине, которой недавно (15–17.10.2014) была посвящена научно-практическая конференция, вновь подтвердила хорошо известный тезис: «Лечить больного, а не болезнь». Поэтому АРР прилагает большие усилия по улучшению взаимодействия и взаимопонимания между специалистами для успешного лечения наиболее сложных больных с РЗ.

АРР совместно с обществами неврологов и гастроэнтерологов созданы рекомендации по применению нестероидных противовоспалительных препаратов, разработаны и приняты Минздравом России рекомендации по ведению больных основными РЗ. Пленумом АРР совместно с Экспертным советом Минздрава России по ревматологии 18.10.2014 г. приняты новые рекомендации АРР по лечению ревматоидного артрита.

В XXI в. АРР провела семь Всероссийских съездов ревматологов (2001, 2003, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013), два Евразийских конгресса ревматологов (2012, 2014), в которых принимали участие большинство ревматологов нашей страны, врачи смежных специальностей, наши зарубежные партнеры и коллеги.

С огромным успехом прошел IV Всероссийский съезд ревматологов в г. Казани, программа которого охватила широкий круг проблем, касающихся этиологии и патогенеза различных РЗ, диагностики и современных

методов лечения и профилактики. В работе съезда приняли участие 1046 различных специалистов, как ревматологов, так и из смежных областей, из разных регионов страны, ближнего зарубежья, а также профессора Й. Калден (Германия), Р. Писпати (Индия), М. Матучи (Италия) и др.

В V съезде ревматологов России в Москве (2009) приняли участие многие зарубежные ученые из США, Великобритании, Австрии, Германии, Италии, Польши, Сербии, Франции, Венгрии, Болгарии. Основными вопросами, которые рассматривались на съезде, были новые технологии лабораторной и инструментальной диагностики РЗ, социальные аспекты, современные стандарты лечения, детская ревматология, вопросы ревмоортопедии.

Проблемы ранней диагностики заболеваний, кардиоваскулярной патологии при РЗ, аутовоспалительных заболеваний у детей широко освещались на VI съезде ревматологов России (2013), собравшем 1199 участников, в том числе 69 – из стран СНГ, Германии, Великобритании, Италии, Сербии.

Быстрое развитие ревматологии, новые научные достижения требовали более частого обсуждения полученных результатов, поэтому АРР приняла решение проводить в промежутках между съездами Конгрессы ревматологов, которые с 2003 г. проходят также каждые 4 года в различных субъектах Федерации. Следует отметить, что число участников постоянно увеличивается, растет число зарубежных ученых, принимающих участие в этих форумах.

АРР проводит большую работу по обучению практикующих врачей не только основам ревматологии, но и новейшим мировым достижениям, которые освещаются в ежегодных научно-практических конференциях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

АРР активно сотрудничает с ревматологами стран ближнего зарубежья – Белоруссии, Казахстана, Армении, Азербайджана, Таджикистана и др. По инициативе АРР в 2012 г. был проведен I Евразийский конгресс ревматологов в г. Алматы, в 2014 г. – II Евразийский конгресс в Москве. Следующий конгресс решено провести в 2016 г. в Белоруссии.

АРР активно поддерживает молодых ученых, направляя их на стажировки в ведущие зарубежные клиники и лаборатории, а также для участия в международных конгрессах. С 2006 г. возобновлено регулярное проведение обучающих школ для молодых ревматологов, а с 2012 г. Всероссийская Школа ревматологов стала носить имя академика В.А. Насоновой.

Последние 10 лет к проведению мероприятий АРР присоединяется общероссийская организация инвалидов – Ассоциация «Надежда». Мы всегда работаем в тесном контакте, поскольку сотрудничество с организациями больных – одно из важнейших направлений нашей работы.

Готовясь к будущему юбилею, АРР продолжает вести активную работу по сплочению рядов своего сообщества, что будет способствовать ее дальнейшей успешной и плодотворной деятельности.

Ревматоидный артрит и беременность

Кошелева Н.М., Матьянова Е.В.

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

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

Контакты: Надежда Михайловна Кошелева;
nadkosheleva@yandex.ru

Contact:
Nadezhda Kosheleva;
nadkosheleva@yandex.ru

Поступила 14.02.14

Ревматоидный артрит (РА) обычно начинается в том возрасте, когда вопрос материнства для многих женщин уже решен, однако он может дебютировать в детском и подростковом возрасте. Кроме того, в последние годы прослеживается тенденция планирования беременности женщинами в более зрелом возрасте, что диктует необходимость обсуждения проблемы гестации при данном заболевании. Изучение механизмов влияния беременности на развитие РА как в период гестации, так и в отдаленные сроки имеет важное теоретическое и практическое значение. Результаты таких исследований могут быть использованы при разработке новых методов лечения РА и тактики ведения больных в период беременности и лактации. В статье приведены данные литературы о фертильности при РА, влиянии беременности на активность РА и последнего на течение и исходы гестации, представлены современные воззрения на лактацию и применение оральных контрацептивов при РА. Особое внимание уделено лекарственной терапии беременных и кормящих женщин с РА: подробно рассмотрены группы антиревматических препаратов в соответствии с безопасностью или потенциальным риском их применения. Предложены терапевтический алгоритм и рекомендации по планированию беременности и наблюдению за пациентками с РА в период гестации.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; беременность; фертильность; лактация; лекарственная терапия.
Для ссылки: Кошелева НМ, Матьянова ЕВ. Ревматоидный артрит и беременность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):589–599.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND PREGNANCY

Kosheleva N.M., Matyanova E.V.

Rheumatoid arthritis (RA) generally starts at the age when many women have already become mothers; however, it may occur in childhood or adolescence. Furthermore, there has been recently a women's tendency to plan pregnancy for a more mature age, which necessitates a discussion about gestation in this disease. Investigation of mechanisms pregnancy can influence the development of RA both in the gestation and long-term periods is of important theoretical and practical value. The results of these investigations may be used to develop new treatments for RA and management tactics for patients during pregnancy and lactation. The paper gives the data available in the literature on fertility in RA, impact of pregnancy on its activity and that of RA on the course and outcomes of gestation, as well as current ideas on lactation and use of oral contraceptives in RA. Particular attention is given to drug therapy in pregnant and breastfeeding women with RA: groups of anti-rheumatic drugs are considered in detail in relation to the safety of or a potential risk from their use. A therapeutic algorithm and recommendations for pregnancy planning and a follow-up of patients with RA during gestation are proposed.

Key words: rheumatoid arthritis; pregnancy; fertility; lactation; drug therapy.

Reference: Kosheleva NM, Matyanova EV. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):589–599.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-589-599>

Ревматоидный артрит (РА) обычно начинается в том возрасте, когда вопрос материнства для многих женщин уже решен, поэтому в акушерской практике данное заболевание имеет меньшее значение, чем, например, системная красная волчанка (СКВ). Вместе с тем РА может также дебютировать в детском и подростковом возрасте; кроме того, в последние годы прослеживается тенденция планирования беременности женщинами в более зрелом возрасте, что диктует необходимость обсуждения проблемы гестации при данном заболевании и рассмотрения следующих вопросов:

- фертильность при РА;
- влияние беременности на активность заболевания;
- влияние РА на течение и исходы беременности, включая особенности развития детей, рожденных матерями с РА;
- лактация при РА;
- контрацепция у больных РА;
- лекарственная терапия на этапе планирования и в период беременности и при лактации.

Фертильность

Вопрос фертильности у больных РА сравнительно мало изучен. Считается, что РА не оказывает прямого воздействия на фертильность и репродуктивная способность у больных РА не отличается от таковой в общей популяции.

Из факторов, способных повлиять на репродуктивную функцию у больных РА, особое значение придается приему отдельных лекарственных препаратов. Сообщалось о развитии субфертильности при высокой активности заболевания и дебюте РА в детском и подростковом возрасте после длительного лечения цитотоксическими препаратами и глюкокортикоидами (ГК), способствующего возникновению ановуляторного и нерегулярного менструального цикла [1, 2].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) также могут обуславливать небольшое снижение фертильности, поскольку они препятствуют развитию фолликула и влияют на функцию ресничек фаллопиевых труб [3].

Сульфасалазин (СУЛЬФ) снижает мужскую фертильность, вызывая олигоспермию и уменьшая подвижность сперматозоидов. Эти нарушения исчезают через 3 мес после отмены препарата [4].

Метотрексат (МТ) и циклофосфамид (ЦФ) уменьшают продукцию спермы у мужчин, а у женщин ЦФ может вызывать гибель яйцеклетки. Азатиоприн (АЗА), 6-меркаптопурин и циклоспорин А (ЦСА), по-видимому, не снижают фертильность [4].

Эффект микофенолата мофетила (ММФ) изучен не достаточно.

Инфликсимаб (ИНФ), согласно доступной информации, по-видимому, не ухудшает фертильность [5].

Поскольку сопутствующая патология может оказывать влияние на репродуктивную функцию больной, нарушения фертильности можно ожидать при РА в сочетании с синдромом Шегрена (СШ) или антифосфолипидным синдромом (АФС). Так, прослежена ассоциация СШ с эндометриозом, который, в свою очередь, способен влиять на фертильность [6, 7]. Считается, что сам по себе АФС не вызывает нарушения репродуктивной функции, но развитие при данном синдроме яичникового венозного тромбоза может влиять на фертильность [8]. Вместе с тем наличие антифосфолипидных антител (аФЛ) может ассоциироваться с бесплодием, при этом точные патогенетические механизмы их действия не установлены [9, 10].

Влияние беременности на ревматоидный артрит

Беременность всегда считалась фактором, модифицирующим течение воспалительных ревматических заболеваний. Первое описание высокой частоты ремиссии РА во время беременности было дано P.S. Hensch в 1935 г. [11]. В этом исследовании наблюдались 20 пациенток с РА, общее число беременностей составляло 34, при 33 из них отмечалась ремиссия. Последующие многочисленные исследования подтвердили высокую частоту ремиссии РА в период беременности и почти равную высокую вероятность его рецидива после родов.

Согласно данным M. Ostensen и соавт. [12], ретроспективные исследования, объединяющие в общем 345 беременностей, показали, что течение РА улучшается приблизительно у 75% (от 54 до 83%) больных. В шести проспективных исследованиях, включивших в общей сложности 177 беременностей, улучшение продемонстрировано приблизительно у 2/3 пациенток, и около 16% из них имели полную ремиссию РА и не нуждались ни в какой терапии в последнем триместре беременности [12]. Клиническое улучшение отмечается уже в течение I триместра беременности и сохраняется на протяжении всего гестационного периода. При этом могут уменьшаться не только признаки артрита, но и другие клинические проявления заболевания.

Отсутствия ремиссии и ухудшения течения РА в гестационном периоде можно ожидать у больных с тяжелым вариантом заболевания, с выраженными внесуставными проявлениями болезни (поражением легких, почек, сердца и др.). Попытки обнаружить предикторы, позволяющие прогнозировать течение РА во время беременности, после родов и в более отдаленные сроки, не дали желаемых результатов. Вместе с тем следует отметить, что у женщин, негативных по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), чаще наблюдалось снижение активности РА в период беременности [13]. Симптомы РА стихали у 75% женщин, нега-

тивных по АЦЦП и РФ, и только у 39% позитивных по указанным антителам. Эти данные позволяют предположить, что при появлении РФ и АЦЦП РА приобретает определенное сходство с СКВ, которая характеризуется повышенным Th2-иммунным ответом и часто обостряется в течение беременности.

С окончанием беременности, по данным как ретроспективных, так и проспективных исследований, у 90% больных в течение первых 3–4 мес наблюдается обострение РА, и в этих случаях активность болезни бывает столь же высока, как и до гестации [14]. Подобная тенденция изменения активности РА была прослежена и при последующих беременностях больной.

В последние десятилетия все больше женщин при планировании беременности в силу различных причин вынуждены идти на искусственное оплодотворение. У больных РА стимуляция овуляции, экстракорпоральное оплодотворение и связанная с ними гиперстимуляция яичников, вероятно, могут способствовать снижению активности заболевания.

В отдельных исследованиях было продемонстрировано, что РА у женщин чаще впервые проявляется после первой беременности и на фоне лактации [15]. В течение 6 мес после родов у этих женщин тяжелый РА развивается в 3–5 раз чаще, чем у не кормящих грудью матерей с РА [16–18]. С другой стороны, имеются данные [19–21], свидетельствующие в пользу того, что наличие беременностей, ранних родов в анамнезе и более позднее менархе уменьшают риск развития РА. Этот риск повышен у женщин, которые ранее имели неблагоприятные исходы беременности: выкидыш, прерывание беременности или мертворождение [22, 23]. Была обнаружена связь между выкидышами и тяжестью РА: женщины хотя бы с одним выкидышем имеют более выраженные повреждения суставов.

Беременность не оказывала существенного влияния на отдаленный прогноз РА, включая выраженность деструкции суставов и трудоспособность больных.

Причины протективного влияния беременности на РА активно изучаются. Улучшение течения заболевания при беременности связывают с гормональной перестройкой и изменениями иммунологического статуса больной. Ремиссию РА на фоне беременности объясняют воздействием эндогенных женских гормонов на цитокины, определяющие активность заболевания. При РА, в отличие от СКВ, которая часто обостряется на фоне гестации и характеризуется главным образом гуморальным ответом (Th2-тип), главную роль, вероятно, играет клеточный ответ (Th1-тип) [24]. Установлено, что во время беременности повышается экспрессия Th2-цитокинов, таких как интерлейкин 4 (ИЛ4) и ИЛ10. Последний, как полагают, способствует увеличению выработки антител при СКВ, но ведет к снижению активности иммунной системы при РА. В настоящее время доказано, что при беременности к тому же осуществляется иммуномодуляция в трансплацентарном барьере [14]. Причиной ремиссии РА при беременности может быть и подавление функции полиморфно-ядерных нейтрофилов синовиальной жидкости (и в меньшей степени периферической крови), опосредованное α -фетопротеином [25]. Степень улучшения при РА в течение беременности может быть прямо связана с HLA-несоответствием между матерью и плодом: чем более чужеродным для матери окажется HLA-тип плода, тем больше вероятность ремиссии заболевания при беременности. J.L. Nelson и соавт.

[26, 27] показали, что наследуемые плодом по отцу HLA-DR- и HLA-DQ-аллели, аналогичные материнским аллелям, ассоциируются с уменьшением вероятности ремиссии РА в течение беременности. Это может быть связано с HLA-DQ-индуцированной иммунной супрессией.

Точная причина феномена послеродового обострения РА неизвестна. Полагают, что это обусловлено повышением уровня пролактина и ассоциированной с ним лактацией, поскольку пролактин является провоспалительным гормоном. Имеется противоположный взгляд: окончание беременности и связанной с ней потери иммуномодулирующих гормонов может объяснять обострение и возникновение РА.

Обобщая имеющиеся данные литературы о влиянии беременности на РА, следует подчеркнуть, что ряд важных вопросов остается нерешенным. Многие из ранее проведенных исследований являются ретроспективными, основаны на анамнестических данных. В них использовались нестандартизованные методы оценки активности заболевания. Проспективных исследований мало, они нередко ограничиваются наблюдениями за небольшим числом женщин и часто основываются на единственном обследовании воспаленных суставов из-за развития ремиссии артрита на фоне беременности. Эти исследования не позволяют точно определить влияние беременности на различные параметры исхода и роль возможных предикторов увеличения или снижения активности РА. Во многих работах не учитывалось влияние терапии, ее изменения или отмены на течение РА в период беременности и после родов. А между тем беспокойство о возможной тератогенности лекарств и их попадании в организм младенца с грудным молоком матери в ряде случаев приводит к изменению терапии беременных и кормящих женщин, что может повлиять на активность РА в эти периоды. Наконец, большинство из ранее проведенных исследований не отражают современного состояния проблемы РА, не учитывают изменений его классификации и тактики лечения.

Вместе с тем изучение механизмов влияния беременности на развитие РА как в период гестации, так и в отдаленные сроки имеет важное теоретическое и практическое значение. Результаты таких исследований могут быть использованы при разработке новых методов лечения РА и тактики ведения больных в период беременности и лактации.

Влияние ревматоидного артрита на течение и исходы беременности

Беременность, протекающая без признаков активности РА, нередко оканчивается срочными родами с рождением здорового доношенного ребенка.

Материнские исходы. Причиной осложненного течения и исхода беременности может быть высокая активность РА, требующая «агрессивной» терапии, которая, в свою очередь, способна вызывать нарушения плацентации со снижением маточно-плацентарного кровотока. У беременных с активным заболеванием чаще наблюдаются преждевременные роды (до 37-й недели гестации), задержка внутриутробного развития плода, низкая масса тела новорожденного (<2500 г) и масса, не соответствующая его гестационному возрасту [28, 29]. Одно контролируемое исследование продемонстрировало небольшое повышение числа самопроизвольных аборт у женщин с РА [30]. S.D. Reed и соавт. [31], наблюдавшие 243 женщины с РА

и 2559 — без РА в период с 1987 по 2001 г., показали, что при РА повышается риск родоразрешения путем кесарева сечения, преждевременных родов и увеличения длительности пребывания в стационаре.

Неблагоприятные исходы беременности могут наблюдаться и у больных РА, серопозитивных по аФЛ, Ro/SSA- и La/SSB-антителам [32].

Использование во время беременности иммуносупрессивных препаратов может повышать риск гестационных осложнений. Например, ГК и ЦсА ассоциируются с гипертензией, сахарным диабетом, задержкой внутриутробного развития плода и низкой массой тела младенца при рождении.

В последние годы все больше женщин репродуктивного возраста применяют новые иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), и опыт их использования постепенно накапливается. Обобщенные данные группы авторов из восьми различных центров во главе с M. Ostensen [33], которые анализировали результаты лечения 49 беременных с различными ревматическими заболеваниями, наблюдавшихся в 2006–2007 гг., позволяют заключить, что применение этих препаратов в ряде случаев сопровождается самопроизвольной потерей беременности или является основанием для ее медицинского прерывания.

Однако возможность назначения ряда медикаментов, особенно ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), на этапе планирования и в период беременности требует дальнейшего изучения.

Неонатальные исходы. При оценке влияния РА на неонатальные исходы следует подчеркнуть, что преждевременно рожденные и младенцы с низкой массой тела имеют повышенный риск перинатальной заболеваемости и смертности и больше проблем в детском возрасте [34].

Данные о влиянии пренатальной введения иммуносупрессантов на иммунную систему младенцев крайне скудны. Большинство из них основано на исследованиях детей, матерям которых проводилось лечение по поводу трансплантации органов. В этих работах было показано, что применение иммуносупрессивной терапии во время беременности значительно подавляет иммунный ответ у потомства. Вместе с тем недавно опубликованные данные итальянских исследователей [35], изучавших влияние ГК, аминохинолиновых препаратов, АЗА и ЦсА, применявшихся в период беременности, на клеточный состав крови, сывороточные уровни иммуноглобулинов, субклассы IgG и субпопуляции лимфоцитов у младенцев при рождении и в течение года их жизни, демонстрируют отсутствие каких-либо значимых отличий исследуемых параметров при сравнении с контролем. Эти дети не отличались также и по реакции на вакцинацию против гепатита В и столбняка. Различия гуморального и клеточного иммунитета у беременных с РА и трансплантатами объясняются различиями иммуносупрессивной терапии: при ревматических заболеваниях обычно применяются более низкие дозы препаратов.

Исследования на экспериментальных моделях и человеке показали возможность влияния антенатального введения ГК на развитие головного мозга [36]. В частности, по данным A. Spinillo и соавт. [37], антенатальное применение дексаметазона может негативно действовать на нейropsychическое развитие детей (снижается способность к обучению, имеется дефицит вни-

мания). Данное заключение не нашло подтверждения в исследовании А. Vrucato и соавт. [38], обследовавших 11 детей, матерям которых вводились высокие дозы дексаметазона (в среднем суммарно около 186,6 мг) из-за врожденной полной блокады сердца у плода. К тому же трудности обучения детей могут быть в большей степени связаны с аутоиммунными нарушениями у матерей (прежде всего с аФЛ), чем с медикаментозной терапией в течение беременности.

Представляет несомненный интерес вопрос отдаленного развития детей, матери которых больны РА. Предполагалось, что антенатальное введение дексаметазона может приводить к инсулинорезистентности у детей. Однако 30-летнее наблюдение в рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном S.R. Dalziel и соавт. [39], не выявило никаких клинических факторов кардиоваскулярного риска, а именно: избыточной массы тела, дислипидемии, повышения артериального давления, увеличения частоты развития диабета или кардиоваскулярной патологии.

Лактация при ревматоидном артрите

Данные о влиянии лактации на РА противоречивы. Полагают, что лактация повышает риск РА [13] за счет опосредованного эффекта повышенной секреции пролактина [40]. Этот риск может быть выше среди женщин, которые кормят грудью первый раз [16]. Тем не менее эти данные сомнительны, поскольку грудное вскармливание начинается непосредственно в послеродовом периоде, когда, как известно, РА обостряется [23].

Судя по результатам некоторых исследований, лактация может предотвращать развитие РА [41]. Противоречи-

вость данных затрудняет решение вопроса о возможности грудного вскармливания у больных РА и требует проведения дальнейших исследований.

Контрацепция у больных ревматоидным артритом

Считается, что оральные контрацептивы могут предупреждать развитие тяжелых форм РА. Однако K.W. Drossaers-Bakker и соавт. [42], которые в проспективном контролируемом исследовании в течение 12 лет наблюдали 132 женщины с достоверным РА до и после начала заболевания, не выявили существенного влияния оральных контрацептивов на рентгенологическую стадию поражения суставов и трудоспособность.

Лекарственная терапия у больных ревматоидным артритом при планировании и в период беременности, а также при лактации

Наличие в настоящее время множества новых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) повышает актуальность вопроса о плодной безопасности для женщин с РА, у которых беременность наступает во время лечения этими препаратами. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) США выделено 5 категорий (FDA-категории) безопасности применения лекарств в период беременности (табл. 1).

Как следует из табл. 1, категория лекарства определяется почти исключительно по данным исследований, проводимых на животных, и доклинических испытаний токсичности препарата. Однако исследования на животных моделях не всегда позволяют предсказать риск при беременности у человека, а результаты доклинических испытаний не могут с полной достоверностью отражать безопасность применения препарата во время беременности. Поэтому только накопление большого клинического опыта применения отдельных препаратов при гестации может представить истинную картину их безопасности.

Приводимые ниже данные отражают имеющийся в настоящее время мировой опыт лекарственной терапии беременных с ревматическими заболеваниями в целом и РА в частности (табл. 2) [43–46].

Рекомендуется планировать беременность у больных РА так, чтобы ее наступление приходилось на фазу ремиссии или низкой активности болезни, когда пациентка получает поддерживающую дозу НПВП и ГК, а также допустимые при беременности БПВП.

Препараты, допустимые к применению во время беременности

Основными препаратами, применяемыми для подавления активности РА у беременных, остаются ГК и НПВП. Возможные неблагоприятные реакции (НР) приведены в табл. 3.

Глюкокортикоиды. Прием преднизолона и других ГК недлительного действия (преднизон, метилпреднизолон) в дозе ≤15 мг/сут в пересчете на преднизолон относительно безопасен, не вызывает значительных осложнений у беременной и плода. ГК длительного действия (дексаметазон, бетаметазон), в отличие от преднизолона, проникают через фетоплацентарный барьер, почти не подвергаясь разрушению, поэтому их назначение должно быть ограничено теми случаями, когда требуется создание повышен-

Таблица 1 FDA-категории лекарств, принимаемых во время беременности

Категория	Характеристика категории
A	Контролируемые исследования не показали риска для плода при приеме лекарства в течение I триместра беременности (нет доказательств риска его приема и в III триместре беременности)
B	Исследования репродуктивной функции на животных моделях не показали риска для плода, но не проводилось адекватных и хорошо контролируемых исследований на беременных женщинах
C	Исследования репродуктивной функции на животных моделях показали неблагоприятное действие на плод, но не проводилось адекватных и хорошо контролируемых исследований на людях. Потенциальная польза лекарства может оправдывать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
D	Имеется практическое доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в экспериментальных или маркетинговых исследованиях либо изучения на людях, но потенциальная польза лекарства может оправдать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
X	Исследования на животных моделях и человеке продемонстрировали плодные уродства, или существует несомненное доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в эксперименте или маркетинговом исследовании. Риск, вызванный использованием лекарства у беременных женщин, явно превосходит потенциальную пользу

ной концентрации ГК в плодной циркуляции, например при врожденной поперечной блокаде у плода [47].

Применение ГК в более высоких дозах ведет к нарастанию вероятности их отрицательного влияния на беременных. ГК могут способствовать повышению чувствительности к инфекции, развитию гестационного диабета, гипертензионного синдрома и остеопороза, преждевременному вскрытию плодного пузыря. Рекомендуется ограничиваться дозой преднизолона 20–30 мг/сут [48].

Убедительных доказательств тератогенного эффекта ГК у человека нет. Описаны случаи снижения функции коры надпочечников у новорожденного и явлений кушингоида [49].

Нестероидные противовоспалительные препараты. Поскольку все НПВП являются ингибиторами циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), они должны быть отменены у больных с проблемами фертильности, поскольку ингибция ЦОГ2 может влиять на имплантацию эмбриона [50, 51]. Использование НПВП при зачатии или на ранних сроках беременности ассоциируется с повышенным риском самопроизвольного аборта, поэтому они исключаются в такие периоды, кроме низких доз аспирина (<160 мг/сут) у беременных с АФС.

Применение НПВП, вероятно, безопасно в конце I и во II триместре беременности, но их следует отменить в последнем триместре, так как они могут вызывать преждевременное закрытие артериального протока и подавлять родовую деятельность [45].

НПВП проникают через плаценту, но нет сообщений об их тератогенных эффектах. Повышенная частота мертворождений обнаруживалась при использовании высоких доз аспирина [52].

Аминохинолиновые препараты. Достоверного отрицательного влияния на течение беременности и плод человека нет. Имеется одно сообщение о ретино- и ототоксичности у трех детей в одной семье, у матери которых была СКВ [53]. Тем не менее данные наблюдений младенцев от беременных с РА, СКВ, АФС и другими ревматическими заболеваниями, принимавших аминохинолиновые препараты в течение гестации, позволяют предположить, что эти препараты безопасны [54].

Сульфасалазин. Исследования на животных моделях и популяционное контролируемое исследование не продемонстрировали значимого увеличения частоты врожденных пороков (расщепление губы и неба, гидроцефалия, макроцефалия, септальные желудочковые дефекты сердца и коарктация аорты) у детей, матери которых принимали СУЛЬФ при беременности [55]. Имеются лишь отдельные

Таблица 2 Клинический опыт риска беременности при приеме некоторых лекарств при РА

Препараты	FDA- категория
НПВП	B/C/D
ГК	C/D
ГХ	C
СУЛЬФ	B
АЗА/6-меркаптопурин	D
ММФ	D
ЦсА	C
МТ	X
ЦФ	D
ЛЕФ	X
Такролимус	C
ЭТЦ	B
ИНФ	B
АДА	B
ЦЗП	B
РТМ	C
Алефаципт	B
АБЦ	—*

Примечание. ГХ – гидроксихлорохин, ЛЕФ – лефлуномид, ЭТЦ – этанерцепт, АДА – адалимумаб, ЦЗП – цертолизумаба пэгол; РТМ – ритуксимаб, АБЦ – абатацепт. * – отсутствует соответствующая информация.

сообщения о повышении частоты развития врожденных пороков у детей (особенно мужского пола), родившихся у матерей с воспалительными заболеваниями костей, леченных СУЛЬФ в течение всей беременности [56, 57].

Отмечено, что препарат проникает через плаценту и существует потенциальная возможность развития ядерной желтухи у новорожденного. Полагают, что прием СУЛЬФ в дозе ≤2 г/сут в течение беременности не представляет опасности для плода.

Азатиоприн – препарат с небольшим риском опасности преждевременных родов, низкой массы тела и желтухи новорожденного и пр., может назначаться во время беременности, если необходимо контролировать активность заболевания [58, 59].

Циклоспорин А может применяться при необходимости иммуносупрессии, его тератогенность, по-видимому, низкая, но отмечаются преждевременные роды и низкая масса тела новорожденного [4]. Требуется контроль артериального давления и функции почек у беременной.

Таблица 3 Применение противовоспалительных препаратов при беременности

Класс	Препарат	FDA-категория	НР при беременности у человека
ГК	Преднизолон	C	Дву- или трехкратное увеличение риска расщеплений в полости рта. Внутритрубная задержка развития (дозозависимая). Тератогенный риск минимален
	Кортизон	D	
	Все другие	C	
НПВП	Целекоксиб	C	НПВП ассоциируются с повышенным риском самопроизвольных абортов. При назначении в I триместре – минимальный или неустановленный риск структурных дефектов, возможный повышенный риск сердечных дефектов.
	Диклофенак	C	
	Кеторолак	C	
	Пироксикам	C	
	Все другие	B	
	Все НПВП в III триместре	D	

Препараты, которые отменяются при беременности

Препараты золота. Большинство практикующих врачей избегают использования солей золота в течение беременности. Эта практика основывается на описании случая расщепления неба при проведении такой терапии [4]. Больших исследований, вносящих ясность в этот вопрос, не проводилось.

Метотрексат, лефлуномид, микофенолата мофетил — лекарства, использование которых при беременности связано с высоким риском рождения врожденных дефектов. Описывался плодный аминоптерин/метотрексатный синдром у потомства женщин, принимавших МТ для лечения опухоли или для прерывания беременности. Он характеризуется аномалиями развития скелета (череп и конечностей), микроцефалией, гидроцефалией. Онкологические пациенты обычно принимают МТ в более высоких дозах, чем больные РА. Имеется небольшое количество публикаций, описывающих исход беременностей при назначении небольших доз МТ. Несколько новорожденных, матери которых на ранних сроках беременности принимали низкие дозы МТ, имели проявления аминоптерин/метотрексатного синдрома, но большинство беременностей заканчивались рождением в срок здоровых младенцев [48]. Однако больные должны быть предупреждены о недопустимости приема МТ, ЛЕФ, ММФ при зачатии и беременности. Они отменяются не менее чем за 3 мес до зачатия; пациентам, получающим ЛЕФ, рекомендуется проведение процедуры отмыывания препаратом холестирамин.

Циклофосфамид, хлорамбуцил и прочие алкилирующие производные не используются в течение беременности, поскольку они приводят к плодным потерям и уродствам плода: аномалиям скелета, расщеплению неба, порокам развития центральной нервной и мочевыделительной систем [48].

Д-пеницилламин ассоциировался со случаями патологических изменений кожи и соединительной ткани у новорожденного и должен отменяться в течение беременности [60].

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ИНФ, ЭТЦ и АДА). Нет достаточных сведений о безопасности этих препаратов при беременности, поэтому они не рекомендуются беременным и кормящим женщинам.

Терапевтический алгоритм для беременных с РА приводится в табл. 4 [48, 61].

Применение антиревматических препаратов при грудном вскармливании

Частое обострение РА в первые 3–9 мес после родов обуславливает необходимость адекватной терапии в течение лактации. Эффективный контроль заболевания является важным для обеспечения матери возможности ухода за новорожденным. При этом важность грудного вскармливания младенцев трудно переоценить, принимая во внимание питательную и иммунологическую ценность материнского молока, а также физиологические, психологические, экономические и другие аспекты грудного вскармливания. Между тем лечение кормящих матерей сопряжено с опасностью передачи младенцу лекарственного препарата.

Исследования проникновения лекарств в грудное молоко немногочисленны и обычно основываются на однократной дозе и непродолжительной по времени терапии. В большинстве случаев влияние антиревматических лекарств на детей, находящихся на естественном вскармливании, не изучалось, и данные об отдаленных эффектах терапии на последующее развитие и поведение детей недостаточны.

Проникновение лекарства в грудное молоко и действие на ребенка

Только несвязанные фракции лекарств проникают в грудное молоко путем пассивной диффузии или с помощью носителя, достигая концентрации, сопоставимой с концентрацией в крови [62]. Концентрация лекарства в грудном молоке по отношению к концентрации в материнской плазме называется концентрационным отношением лекарства молоко–плазма. Для большинства лекарств максимальная доза, не оказывающая никакого влияния на ребенка, не известна. За небольшим исключением, исследователи произвольно определяют уровень в молоке не более 10% терапевтической дозы ребенка (или взрослой дозы, стандартизированной по массе тела, если терапевтическая доза для ребенка неизвестна) как безопасный. При этом полагают, что содержание в молоке менее 10% лекарства с широким терапевтическим индексом клинически неважно для здоровых доношенных младенцев. Однако у новорожденных и особенно недоношенных младенцев имеется повышенный риск накопления большой концентрации лекарства в плазме из-за незрелости их печеночной и почечной систем.

Таблица 4 Лечение РА в период беременности

Степень активности РА	Проявления	Лечение	Примечание
Ремиссия	Нет	Не проводится	–
Низкая	Артралгии Моноартрит	Парацетамол НПВП	1–4 г/сут НПВП отменить на 30–32-й неделе беременности
	Олигоартрит	Преднизолон <10 мг/сут ГХ 200–400 мг/сут	
Умеренная	Полиартрит	Преднизолон 10–20 мг/сут ГХ СУЛЬФ	≤2 г/сут + фолиевая кислота
Высокая	Полиартрит с внесуставными проявлениями	Преднизолон 20–60 мг/сут СУЛЬФ Ингибиторы ФНОα	Ингибитор ФНОα назначается только в случаях неэффективности другой терапии. Препарат отменить на 30-й неделе гестации. Отсрочить вакцинацию новорожденного?

Рекомендации Американской академии педиатров (AAP, 2001 г.) и данные о применении лекарств во время лактации приведены в табл. 5 и 6 [62].

Лекарства, назначение которых в период лактации считается безопасным

При послеродовом обострении кормящим матерям могут быть назначены ГК, НПВП, парацетамол. При необходимости иммуносупрессии используются аминохинолиновые препараты и СУЛЬФ.

Глюкокортикоиды. Секреция преднизолона в грудное молоко изучалась во многих исследованиях. Пик содержания препарата в молоке отмечается через 2 ч после приема преднизолона с быстрым последующим падением [63]. В зависимости от материнской дозы пиковые уровни варьируют от 106 до 317 мкг/л, и соотношение молоко–плазма колеблется от 0,1 (при дозе преднизолона 20 мг) до 0,2 (при дозе 30 мг). Поскольку дети получают менее 0,1% общей материнской дозы преднизолона, составляющей менее 10% эндогенной продукции кортизола у младенца, никаких НР не ожидается, даже при высокой дозе препарата у матери. Это подтверждено в ряде исследований, в частности, в одном наблюдении два младенца, вскормленные матерью, получавшей 10 мг/сут преднизолона, имели нормальные показатели крови, у них не было никаких инфекционных осложнений и нарушений роста [64]. Таким образом, небольшое количество секретируемого ГК в грудном молоке, по-видимому, не оказывает неблагоприятного влияния на детей, находящихся на грудном вскармливании. Нет данных о применении дексаметазона и бетаметазона у лактирующих женщин.

Нестероидные противовоспалительные препараты. Только малое количество НПВП обнаруживается в молоке; в частности, сообщалось о низком содержании в молоке индометацина, напроксена, ибупрофена, пироксикама, диклофенака, кеторола, целекоксиба и парацетамола [62]. Препараты с длительным периодом полувыведения, такие как пироксикам, не рекомендуются при лактации. Тем не менее большинство НПВП совместимы с грудным вскармливанием. Для уменьшения числа воз-

можных НР следует принимать НПВП во время или сразу после кормления грудью. Часто предпочтение отдается ибупрофену из-за его экстремально низких концентраций в молоке, короткого периода полувыведения, допустимого использования препарата у младенцев в дозах, значительно превышающих его содержание в грудном молоке.

Аминохинолиновые препараты. ГХ имеет период полувыведения 18–30 дней и может быть обнаружен в сыворотке в течение 50 дней после прекращения приема препарата [65]. Проникновение ГХ в грудное молоко было исследовано у 4 женщин, получавших его по 200–400 мг/сут [66, 67]. В одном случае исследование проводилось через несколько дней после начала терапии, в трех других – после длительного лечения. Концентрация лекарства достигала максимума через 2 ч после приема и снижалась через 9 ч. Концентрация ГХ при длительном лечении у всех трех больных была около 1 мг/л, при этом дети получают в сутки около 0,06–0,2 мг/кг или приблизительно 2% материнской скорректированной по массе тела дозы.

Действие ежедневного приема ГХ кормящей матерью было изучено у 19 детей, находящихся на грудном вскармливании в течение 4 нед – 30 мес [68, 69]. Никакой ретинопатии, двигательных нарушений и изменений роста в течение 12 мес наблюдения не было выявлено. Это позволило заключить, что польза грудного вскармливания перевешивает риск, связанный с наличием небольших доз ГХ в молоке, несмотря на медленное выведение препарата и возможный кумулятивный эффект.

Сульфасалазин. Препарат является комбинацией сульфамиридина и 5-аминосалициловой кислоты. Сульфамиридин метаболизируется до ацетилатного и глюкоронидатного метаболитов и определяет большинство неблагоприятных реакций СУЛЬФ.

У 26 женщин, получавших 1,0–2,6 г/сут СУЛЬФ, он либо не обнаруживался в молоке, либо имелся в незначительном количестве; 5-аминосалициловая кислота присутствовала в молоке, а концентрация сульфамиридина составляла около 40–50% материнской сывороточной концентрации [70, 71]. У 8 грудных младенцев СУЛЬФ отсутство-

Таблица 5 Использование НПВП в течение лактации

Лекарство (число исследований)	Число лактирующих матерей в соответствующих исследованиях	Число обследованных детей	Количество препарата, проглоченного ребенком	НР у младенца
Индометацин (три исследования)	15+8+1	7+1	0,3–0,5% материнской массозависимой дозы; 3% терапевтической дозы младенца	Один ребенок с эпилептическим припадком
Напроксен (одно исследование)	1	1	2–3% материнской массозависимой дозы	Один ребенок с анемией и кровотечением
Ибупрофен (два исследования)	12+1	23	0,01% материнской массозависимой дозы; 0,06% терапевтической дозы младенца	Никаких
Пироксикам (два исследования)	2+4	1+4	3,5–6,3% материнской массозависимой дозы	«
Диклофенак (11 исследований)	1	0	1% терапевтической дозы младенца	Нет информации
Кеторолак (одно исследование)	10	0	0,2% материнской массозависимой дозы	« «
Целекоксиб (два исследования)	5+6	2	0,2–0,3% материнской массозависимой дозы	Никаких
Парацетамол (три исследования)	4	6+1	1–2% материнской массозависимой дозы; <5% терапевтической дозы младенца	Один ребенок с сыпью

Таблица 6 Лекарства с недостаточными данными относительно их безопасности при лактации

Лекарство	Попадание в грудное молоко	Эффект на младенца
МТ (одно исследование, одна исследованная пациентка)	После оральной дозы 22,5 мг пиковые уровни в молоке 2,3–2,7 мг/л	Нет данных. Доза, проглоченная ребенком, 0,02% массозависимой дозы матери
ЭТЦ (одно исследование, одна исследованная пациентка)	При дозе 25 мг дважды в неделю пиковые уровни в молоке 50–75 µг/л	Нет данных. Доза, проглоченная ребенком, 0,05–0,1 мг/кг массы тела (т. е. <10% терапевтической дозы младенца)
ИНФ (три исследования)	Трансплацентарный пассаж доказан. В двух исследованиях не установлено наличие препарата в молоке, в одном исследовании установлен максимальный пиковый уровень в молоке 473 нг/мл	Нет данных
ЛЕФ	Нет данных	« «

Примечание. Рекомендовано отменять все перечисленные в таблице лекарства в период лактации из-за недостаточности данных об их безопасности.

вал или определялся в сыворотке в очень низкой концентрации, а содержание сульфопиридина у 5 детей колебалось от 1,0 до 4,8 мг/л [72]. В другом исследовании определяли содержание метаболитов лекарства в грудном молоке у женщин, получавших более 2 мес 2 г/сут СУЛЬФ [73]. Были собраны и проанализированы образцы материнского молока и мочи младенцев. В молоке присутствовали сульфопиридин и его метаболиты, но не СУЛЬФ, общие уровни колебались от 3,2 до 13,0 мг/л, соотношение молоко–плазма для сульфопиридина составляло 0,60–0,63. Сульфопиридин и его метаболиты выявлялись в отдельных образцах мочи детей в количестве 3–4 мкг/мл, эквивалентном 24-часовой экскреции 1,2–1,6 мг (30–40% общей дозы в молоке).

Имеется описание трехмесячного здорового младенца, получавшего исключительно грудное молоко от матери, принимавшей СУЛЬФ. У ребенка развилась диарея с кровью [73]. Сообщалось также, что 5-аминосалициловая кислота вызывает диарею у грудных младенцев [74].

Таким образом, хотя СУЛЬФ совместим с грудным кормлением, необходимо соблюдать осторожность у новорожденных и детей с гипербилирубинемией, показан мониторинг грудных детей для выявления НР.

Лекарства с потенциальным, но недоказанным риском для грудного вскармливания

Терапия МТ, АЗА и ЦсА в течение грудного вскармливания проблематична из-за существующего риска иммуносупрессии, ухудшения вакцинального ответа, задержки роста и канцерогенеза у детей. Однако доказательных исследований в настоящее время нет, поэтому, если женщина принимает решение о кормлении ребенка грудью, она должна быть информирована о возможных осложнениях, дети требуют наблюдения.

Метотрексат при РА назначается один раз в неделю. Терапевтическая детская доза составляет 10–15 мг/м². Выделение МТ с молоком исследовалось у одной женщины, пиковый уровень после приема 22,5 мг препарата внутрь достигался через 10 ч с соотношением молоко–плазма 0,08 и максимальной концентрацией в молоке 0,26 мкг на 100 мл [75]. Значение этой дозы для кормления детей не известно. Экскреция полиглутаматных метаболитов МТ не изучалась.

Азатиоприн и его главное производное 6-меркаптопурин метаболизируются до 6-метилмеркаптопурина, тиогуанина и 6-тиогуанан нуклеотидов, которые подавляют синтез пуринов.

Уровни 6-меркаптопурина исследовались в грудном молоке пяти больных, принимавших АЗА после пересадки почки [64, 76]. 6-меркаптопурин не обнаружился в грудном молоке трех женщин, тем не менее у двух женщин пик его уровня в молоке наблюдался через 2 и 8 ч после оральной дозы, что составило около 0,1% материнской скорректированной по массе тела дозы. Сывороточные уровни у младенцев не измерялись. В другом исследовании определяли активные метаболиты АЗА у четырех матерей с детьми [77]. Терапевтические уровни 6-тиогуанина и 6-метилмеркаптопурина выявлялись в крови матерей, но в крови детей никакие активные метаболиты препарата не обнаружены. Матери и их дети не имели никаких мутаций в гене, кодирующем белковую тиопуринметилтрансферазу, определяющую уровень цитотоксических метаболитов 6-тиогуанина. Исследование 17 детей от матерей – аллогraftных реципиентов, длительно получавших АЗА 50–100 мг/сут и кормящих грудью в течение 6–24 мес, не выявило никаких НР у детей. Терапия АЗА часто комбинировалась с приемом метилпреднизолона или ЦсА. Дети имели нормальные скорость роста, психомоторное развитие и показатели крови, частота инфекций у них не повышалась [64, 76–78].

Циклоспорин А. Данные по этому препарату противоречивы. У 11 матерей, получавших 250–600 мг/сут ЦсА, содержание препарата в молоке колебалось от 36 до 418 мкг/л и не определялось в сыворотке младенцев [79–82]. В другой серии из 5 матерей с детьми индивидуальные средние уровни ЦсА в молоке варьировали от 98 до 564 мкг/л [80]. Три ребенка получали при этом в сутки 0,01–0,08 мг/кг ЦсА (в среднем 0,05 мг/кг, что составляет около 1% терапевтической дозы). При обследовании небольших групп младенцев, вскормленных матерями, получавшими ЦсА от нескольких дней до 2 лет, нередко в комбинации с АЗА и ГК, НР не отмечались [80, 82].

Ингибиторы фактора некроза опухоли α. Опубликованных данных о действии препаратов этой группы на младенцев, вскармливаемых грудью, нет. В нескольких исследованиях изучалось проникновение этих лекарств в молоко. Минимальные количества ЭТЦ определялись в молоке лактирующей, но не кормящей матери [83]. ИНФ не обнаружился в грудном молоке двух лактирующих матерей с болезнью Крона после введения 5 и 10 мг/кг препарата [84]. У матери с РА, получавшей ИНФ в течение 4 мес после родов, лекарство определялось в молоке, его уровень повышался после второй инфузии [85]. Интересно, что сывороточная концентрация ИНФ у матери, получавшей

препарат 5 раз в течение беременности с последней дозой за 2 нед до родов, была эквивалентна обнаруженной у ее младенца через 6 нед после родов. Концентрация препарата у ребенка постепенно снижалась, несмотря на грудное вскармливание [86].

Необходимы дальнейшие исследования для определения совместимости материнской терапии ингибиторами ФНО α с грудным вскармливанием.

Ведение беременных с ревматоидным артритом

Обобщая данные исследований по ведению беременных женщин и кормящих матерей, можно сформулировать следующие рекомендации:

1. Наступление и вынашивание беременности у больных РА могут быть рекомендованы при клинической ремиссии или низкой активности болезни.

2. Диспансерное наблюдение предусматривает осмотр беременной с РА не реже одного раза в триместр и после родоразрешения (более часто — при активном заболевании); выделение в группу повышенного риска женщин, страдающих сопутствующим СШ и АФС.

3. При наличии у пациенток высокопозитивных уровней Ro/SSA- и/или La/SSB-антител показано динамическое ультразвуковое исследование плода с контролем числа сердечных сокращений и маточно-плацентарного кровотока, что позволяет выявлять нарушения сердечной деятельности плода и назначать лекарственную терапию, которая может предупредить их прогрессирование, а также определять показания досрочного родоразрешения.

4. Наличие АФС или отдельных его симптомов у больных РА требует проведения повторных исследований на аФЛ (как на антикардиолипиновые антитела, так и на

антитела к β 2-гликопротеину I и волчаночный антикоагулянт) на этапе планирования и во время беременности с целью своевременной коррекции терапии.

5. При обострении заболевания терапия усиливается до адекватной степени активности РА, по показаниям больная госпитализируется. При назначении лекарственной терапии беременной соблюдают основной принцип: спектр применяемых препаратов и их дозировка должны быть необходимыми и достаточными для: а) подавления активности заболевания и обеспечения успешного развития беременности, течения родов и послеродового периода и б) минимального действия на эмбрион, плод и новорожденного.

6. Вопрос о способе родоразрешения и прерывании беременности, как и возможности грудного вскармливания младенца, решается индивидуально. Показанием для проведения кесарева сечения у больных РА может быть поражение тазобедренных и коленных суставов с выраженным нарушением их функции.

7. Наблюдение беременных должно осуществляться совместно ревматологом, акушером-гинекологом и неонатологом.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 3:iii38–41.
- Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, et al. Risk of failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:2571–6.
- Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf*. 2002;25:545–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200225080-00001>.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000;160:610–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.5.610>.
- Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, et al. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(3):156–64. DOI: 10.1038/ncprheum0426.
- Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Ostensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):45–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740510017959>.
- Takaya M, Ichikawa Y, Shimizu H, et al. Sjogren's syndrome and pregnancy. *Tokai J Exp Clin Med*. 1991 Jul;16(2):83–8.
- Andre M, Delevaux I, Amoura Z, et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):183–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11435>.
- Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, et al. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):550–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<550::AID-ANR10>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<550::AID-ANR10>3.0.CO;2-Y).
- Buckingham KL, Stone PR, Smith JF, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid: is there a correlation with IVF implantation failure? *Hum Reprod*. 2006 Mar;21(3):728–34. Epub 2005 Oct 27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei369>.
- Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc*. 1935;13:161–7.
- Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1212–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.016881>.
- De Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):420–3. DOI: 10.1136/ard.2008.104331.
- Hazes JMW, Coulie PG, Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1955–68. DOI: 10.1093/rheumatology/ker302. Epub 2011 Sep 2. Review.
- Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Jun;37(6):808–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370605>.

16. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 May;43(5):1010–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200005\)43:5<1010::AID-ANR8>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200005)43:5<1010::AID-ANR8>3.0.CO;2-O).
17. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Nov;46(11):1634–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem156>. Epub 2007 Jul 10.
18. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, et al. Prediction of postpartum onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998 Aug;57(8):460–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.57.8.460>.
19. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42(6):1219–27. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199906\)42:6<1219::AID-ANR19>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199906)42:6<1219::AID-ANR19>3.0.CO;2-G).
20. Perselin RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1976–1977;27(9):922–7.
21. Deighton CM, Sykes H, Walder DJ. Rheumatoid arthritis, HLA identity, and age at menarche. *Ann Rheum Dis.* 1993 May;52(5):322–6.
22. Silman AJ. Parity status and the development of rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3–4):228–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.1992.tb00799.x>.
23. Silman AJ, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992 Feb;35(2):152–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350205>.
24. Munoz-Valle JF, Vazquez-Del MM, Garcia-Iglesias T, et al. T(H)1/T(H)2 cytokine profile, metalloprotease-9 activity and hormonal status in pregnant rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol.* 2003 Feb;131(2):377–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02059.x>.
25. Belcher C, Doherty M, Crouch SPM. Synovial fluid neutrophil function in RA: the effect of pregnancy associated proteins. *Ann Rheum Dis.* 2002 Apr;61(4):379–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.4.379>.
26. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1993 Aug 12;329(7):466–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199308123290704>.
27. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997 Feb;23(1):195–212. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70323-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70323-9).
28. Lin HC, Chen SF, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):715–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105262>.
29. Norgaard M, Larsson H, Pedersen I, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med.* 2010;268(4):329–37. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02239.x.
30. Kaplan D, Diamond H. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1965;8:286. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003081-196506000-00004>.
31. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J.* 2006 Jul;10(4):361–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-006-0073-3>.
32. Ateka-Barrutia O, Nelson-Piercy C. Management of rheumatologic diseases in pregnancy. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7(5):541–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.12.54>.
33. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47 Suppl 3:iii28–31. DOI: 10.1093/rheumatology/ken168.
34. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol.* 2001 Feb;28(2):355–9.
35. Motta M, Tincani A, Meroni PL, Cimaz R. Follow-up children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47 Suppl 3:iii32–34. DOI: 10/rheumatology/ken149.
36. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res.* 2000 Mar;47(30):291–300.
37. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, et al. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):217–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2003.12.023>.
38. Brucato A, Astori MG, Cimaz R, et al. Normal neuropsychological development of children with congenital complete heart block exposed or not in utero to high dose dexamethasone. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65(11):1422–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.049866>. Epub 2006 Feb 27.
39. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9474):1856–62. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66617-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66617-2).
40. Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G, et al. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. *Br J Rheumatol.* 1993 Jun;32(6):445–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/32.6.445>.
41. Brun JG, Nilssen S, Kvale G. Breast feeding, other reproductive factors and rheumatoid arthritis: A prospective study. *Br J Rheumatol.* 1995 Jun;34(6):542–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.6.542>.
42. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002 May;61(5):405–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.5.405>.
43. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-market data. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):225–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1977>.
44. Lockshin MD. Treating rheumatic diseases in pregnancy: dos and don'ts. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65 Suppl 3:iii58–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.058420>.
45. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1957>. Epub 2006 May 11.
46. Кошелева НМ. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и беременность. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 467–75. [Kosheleva NM. Therapy by genetically engineered biological preparations and pregnancy. In: *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 467–75.]
47. Gordon PA. Congenital heart block: clinical features and therapeutic approaches. *Lupus.* 2007;16:642–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307079041>.
48. Mitchell K, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol.* 2010 Mar;39(2):99–108. DOI: 10.3109/03009740903449313.
49. Cote CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatr.* 1974;85:324–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(74\)80109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(74)80109-5).

50. Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hughes GRV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:880–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.8.880>.
51. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zunaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2001;76:957–61. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02829-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02829-1)
52. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2001;327:368–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7411.368>.
53. Levy M, Buskula D, Gladmann DD, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol*. 1991 May;8(3):174–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-999371>.
54. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3207–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11304>.
55. Rahimi R, Nikfar S, Resaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a metaanalysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25:271–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.11.010>.
56. Hoo JJ, Hadro TA, Von Behren P. Possible teratogenicity of sulfasalazine. *N Engl J Med*. 1988 Apr;318(17):1128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198804283181713>.
57. Craxi A, Pagliarello F. Possible embryotoxicity of sulfasalazine. *Arch Intern Med*. 1980 Dec;140(12):1674. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1980.00330230120030>.
58. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 May;16(5):881–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21154>.
59. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health*. 2010;6(3):431–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/whe.10.24>.
60. Roubenoff R, Hoyt J, Petry M, et al. Effects of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum*. 1988 Nov;18(2):88–110. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(88\)90002-9](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(88)90002-9).
61. Ostensen M. Current recommendations in the use of biologics for the treatment of rheumatic diseases in pregnant patients. *Int J Clin Rheumatol* 2011;6:597–600. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.11.49>.
62. Ostensen M., Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Jul;3(7):400–6.
63. McKenzie SA, Selley JA, Agnew JE. Secretion of prednisolone into breast milk. *Arch Dis Child*. 1975;50(11):894–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.50.11.894>.
64. Grekas DM, Vasilioi SS, Lazarides A.N. Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation. *Nephron*. 1984;37(1):68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000183213>.
65. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989 Jun;27(6):771–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1989.tb03439.x>.
66. Ostensen M, Brown ND, Chang PK, Aarbakke J. Hydroxychloroquine in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28(3):357. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00543338>.
67. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1123–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10150>.
68. Cimaz R, Brucato A, Meregalli E, et al. Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine during pregnancy and breast-feeding: comment on the article by Costedoat-Chalumeau et al. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):3056–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20648>.
69. Motta M, Tincani A, Faden D, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol*. 2005 Feb;25(2):86–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211208>.
70. Järnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol*. 1979;14(7):869–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00365527909181418>.
71. Ambrosius Christensen L, Rasmussen SN, Hansen SH, et al. Sulphasalazine and metabolites in fetal and maternal body fluids with special reference to 5-aminosalicylic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66(5):433–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00016348709022049>.
72. Esbjö omer E, Järnerot G, Wrånne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand*. 1987 Jan;76(1):137–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1987.tb10430.x>.
73. Branski D, Ktrem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhea – a possible complication of sulphasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986 Mar-Apr;5(2):316–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-198605020-00028>.
74. Nells GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet*. 1989;1:383. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91754-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91754-6).
75. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol*. 1972 Apr;112(7):978–80.
76. Coulam CB, Moyer TP, Jiang NS, Zinke H. Breast-feeding after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1982 Sep;14(3):605–9.
77. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother*. 2006 Dec;40(12):2269–72. Epub 2006 Nov 28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1H152>.
78. Gardiner SJ, Gearry RB, Roberts RL, et al. Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Oct;62(4):453–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02639.x>.
79. Nyberg G, Haljamä e U, Friseneuve-Fich C, et al. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation*. 1998 Jan;65(2):253–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199801270-00019>.
80. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation*. 2003 Jun;75(12):2144–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000066352.86763.D0>.
81. Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Eastelig T, Davis C, Bond EF. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 2):816–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01122-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01122-X).
82. Thiru Y, Bateman DN, Coulthard MG. Successful breast feeding while mother was taking cyclosporine. *BMJ*. 1997 Aug;315(7106):463. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7106.463>.
83. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol*. 2004 May;31(5):1017–8.
84. Peltler M, James D. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohn's patient [abstract]. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:S312. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)03768-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9270(01)03768-6).
85. Fö rger F. Infliximab in breast milk [abstract]. *Lupus*. 2004;13:753.
86. Vasilias EA, Church JA, Silverman N, et al. Evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Gastroenterol Hepatol*. 2006 Oct;4(10):1255–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.07.018>.

Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2

Каратеев А.Е.¹, Попкова Т.В.¹, Новикова Д.С.¹, Насонов Е.Л.¹,
Тогизбаев Г.А.², Мартусевич Н.А.³, Ароян А.А.⁴, Ризамухамедова М.З.⁵

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²Институт болезней суставов, Алматы, Республика Казахстан; ³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь; ⁴МЦ «Эребуни», Ереван, Республика Армения; ⁵Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан
¹115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²050060, Казахстан, Алматы, проспект Гагарина, 206Б; ³220116, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, 83; ⁴375087, Армения, Ереван, ул. Титоградыан, 14; ⁵100169, Узбекистан, Ташкент, ул. Фароби, 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Institute of Joint Diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan; ³Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus; ⁴Erebuni Medical Center, Erevan, Republic of Armenia; ⁵Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²206B, Gagarin Avenue, Almaty 050060, Kazakhstan;
³83, Dzerzhinsky Avenue, Minsk 220116, Belarus;
⁴14, Titogradyan St., Erevan 375087, Armenia; ⁵2, Farobi St., Tashkent 100169, Uzbekistan

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 09.09.14

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) позволяют эффективно контролировать основные симптомы ревматических заболеваний и широко используются в реальной клинической практике. Однако они могут вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Профилактика этих осложнений основывается на оценке наличия факторов риска (ФР).

Цель исследования — оценить наличие ФР у больных, нуждающихся в приеме НПВП.

Материал и методы. Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование, в ходе которого каждый из 2021 врача из 9 стран СНГ в течение 2 нед провел опрос не менее 10 больных, нуждающихся в приеме НПВП. Критерием включения было наличие выраженной мышечно-скелетной боли (>40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ) или прием НПВП на момент осмотра. Были получены данные о 21 185 больных (57,5% женщин и 42,5% мужчин), средний возраст 50,5±14,1 года, преимущественно с дорсалгией (56,6%) и остеоартрозом (23,5%). Средняя выраженность боли по ВАШ составила 62,2±25,2 мм.

Результаты. Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе было отмечено у 1,7%, язвенный анамнез — у 11,3%, диспепсия — у 25,3%, возраст старше 65 лет — у 16,8%, прием низких доз аспирина (НДА) — у 20,0%. Общее число больных с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ составило 29,0%. Столь же часто встречались сердечно-сосудистые ФР: инфаркт миокарда или инсульт — у 7,8%, ишемическая болезнь сердца — у 17,8%, артериальная гипертензия — у 37,7%, сахарный диабет — у 8,1%. Общее число больных с высоким риском осложнений со стороны ССС (без оценки SCOR) составило 23,0%. Многие больные с высоким риском, которые уже использовали НПВП, не получали эффективной профилактики. Так, среди больных с высоким желудочно-кишечным риском гастропротективные препараты использовали 62,2%, среди больных с высоким сердечно-сосудистым риском использовали НДА 53,2%.

Заключение. Существенное число пациентов, нуждающихся в активной анальгетической терапии, имеют серьезный риск лекарственных осложнений. Это ограничивает возможность применения НПВП и определяет необходимость эффективной профилактики или использования альтернативных методов обезболивания.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; желудочно-кишечный риск; сердечно-сосудистый риск; профилактика.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600–606.

ASSESSMENT OF RISK FOR GASTROINTESTINAL AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH THE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE CIS POPULATION: PRELIMINARY DATA OF THE CORONA-2 EPIDEMIOLOGICAL SURVEY

Каратеев А.Е.¹, Попкова Т.В.¹, Новикова Д.С.¹, Насонов Е.Л.¹,
Тогизбаев Г.А.², Мартусевич Н.А.³, Ароян А.А.⁴, Ризамухамедова М.З.⁵

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are able to effectively control the major symptoms of rheumatic diseases and widely used in real clinical practice. However, they may cause serious gastrointestinal (GI) and cardiovascular (CV) events. The prevention of these events is based on the estimation of whether risk factors (RFs) are present.

Objective: to estimate the presence of RFs in patients needing NSAIDs.

Subjects and methods. A cross-sectional epidemiological survey was performed, during which 2021 physicians from 9 CIS countries questioned for 2 weeks at least 10 patients needing NSAIDs. The inclusion criterion was severe musculoskeletal pain (>40 mm on a 100-mm visual analogue scale (VAS)) or use of NSAIDs at the examination. Data were obtained on 21,185 patients (57.5% women and 42.5% men) (mean age 50.5±14.1 years) who had predominantly dorsalgia (56.6%) and osteoarthritis (23.5%). The mean pain value was 62.2±25.2 mm.

Results. 1.7, 11.3, and 25.3% of patients had history of gastrointestinal bleeding, ulcer, or dyspepsia, respectively; people over 65 years of age constituted 16.8%; those who took low-dose aspirin (LDA) – 20.0%. The total number of patients at high risk for GI events was 29.0%. There were also common CV RFs: myocardial infarction or stroke (7.8%), coronary heart disease (17.8%), hypertension (37.7%), and diabetes mellitus (8.1%). The total number of patients at high risk for CV events (without SCOR assessment) was 23.0%. Many high-risk patients who has already used NSAIDs received no effective prevention. Thus, 62.2% of the patients at high GI risk took gastroprotective drugs; 53.2% of those at high CV risk used LDA.

Conclusion. A large number of patients needing active analgesic therapy have a serious risk for drug-induced complications. This limits the possibility of using NSAIDs and determines the need for effective prevention or use of alternative methods for analgesia.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; gastrointestinal risk; cardiovascular risk; prevention.

Reference: Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: Preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600–606.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>

Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью являются заболевания и патологические состояния, связанные с поражением органов опорно-двигательной системы. Травмы и их последствия, ревматическое воспаление мягких тканей, острая и хроническая дорсалгия, а также иные хронические болезни костно-мышечной системы (БКМС) – постоянный источник страданий, временной или стойкой потери трудоспособности, серьезных материальных потерь для пациента и общества. Актуальность этой проблемы возрастает; старение популяции неизбежно приводит к увеличению числа пожилых людей, а следовательно, числа лиц с «возрастной патологией» опорно-двигательной системы – остеоартрозом (ОА), характеризующимся выраженными болями и прогрессирующим нарушением функции суставов [1–4].

Несмотря на все разнообразие патологии опорно-двигательной системы, ее развитие определяется общими патогенетическими механизмами и характеризуется сходными клиническими проявлениями, главное из которых – острая или хроническая мышечно-скелетная боль (МСБ). Именно МСБ должна быть основной «мишенью» для лечащего врача, поскольку ее эффективное устранение не только существенно улучшает качество жизни, но и создает предпосылки для более быстрого и глубокого функционального восстановления больного. Кроме того, максимально полное подавление боли должно рассматриваться как важнейший элемент предупреждения формирования хронической боли – самостоятельной клинической проблемы, которая является частой причиной инвалидизации и одним из факторов неблагоприятного жизненного прогноза [1].

Лечение МСБ, независимо от этиологии, опирается на ограниченный набор фармакологических средств; центральную позицию среди них, несомненно, занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые блокируют синтез простагландинов, важнейших медиаторов боли и воспаления, оказывая патогенетическое действие при МСБ. Комбинация анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего потенциала выделяет НПВП среди других обезболивающих препаратов и делает их средством «первой линии» для симптоматической терапии при любой патологии, связанной с повреждением и воспалением ткани [1–4].

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Контроль нежелательных реакций (НР) при приеме НПВП – важная задача, стоящая перед практикующими врачами. Ее решение, в первую очередь, основывается на оценке риска данных осложнений, что позволяет выбирать наиболее подхо-

дящие с точки зрения безопасности препараты для конкретной клинической ситуации и своевременно назначать адекватную профилактику [4–6].

Однако планирование профилактических мероприятий, так же как и создание соответствующих рекомендаций для врачей, невозможно без четкого представления о проблеме лекарственных осложнений. Поэтому столь важным представляется проведение национальных эпидемиологических исследований, в которых изучается наличие факторов риска (ФР) осложнений у больных, нуждающихся в регулярном приеме НПВП.

Целью нашей работы являлось изучение распространенности и характера ФР лекарственных осложнений у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, нуждающихся в приеме НПВП, в реальной клинической практике Российской Федерации и других стран бывшего Советского Союза, в эпидемиологическом исследовании КОРОНА-2 (Количественная Оценка Риска Осложнений у Нуждающихся в Анальгетиках).

Материал и методы

В основе настоящего исследования лежит анализ данных обследования больных, имеющих показания для назначения НПВП (наличие выраженной боли, >40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ) или уже получающих НПВП на момент осмотра.

В соответствии с планом исследования сбор информации проводили практикующие врачи, занимающиеся амбулаторным приемом пациентов с острой или хронической патологией опорно-двигательной системы. Каждый из участников должен был оценить состояние (по ряду клинических и лабораторных параметров) не менее 10 больных с МСБ, последовательно обратившихся за медицинской помощью за фиксированный 2-недельный срок (начиная со 2-й недели января 2013 г.). Таким образом, от каждого из врачей, принимавших участие в исследовании, был получен материал, состоящий из 10–15 исследовательских карт с анонимными клиническими данными пациентов, а также одной анкеты, содержащей информацию о работе конкретного специалиста. Эти данные были внесены в электронную базу, составленную с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

В исследовании приняло участие 2012 врачей из России и 8 стран бывшего Советского Союза: Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Молдовы, Таджикистана, Туркменистана и Узбекистана. Профессиональный состав участников выглядел следующим образом: наибольший контингент составили врачи общей практики – 872 (43,3%), затем неврологи – 719 (35,7%), ревматологи – 355 (17,6%) и ортопеды-травматологи – 66 (3,4%). Большинст-

во врачей – женщины (84,9%); средний возраст врача составил $43,8 \pm 10,1$ года, стаж работы – от 1 года до 49 лет (в среднем $17,1 \pm 10,0$ года).

В итоге исследуемый материал оказался представлен данными опроса и обследования 21 185 больных (57,5% женщин и 42,5% мужчин), средний возраст $50,5 \pm 14,1$ года.

Распределение больных, опрошенных в различных странах СНГ и включенных в итоговую оценку результатов исследования: Азербайджан ($n=576$; 2,7%), Армения ($n=501$; 2,4%), Беларусь ($n=586$; 2,8%), Казахстан ($n=1311$; 6,2%), Молдова ($n=1508$; 7,1%), Узбекистан ($n=1430$; 6,8%), Российская Федерация ($n=13\ 869$; 65,5%), Таджикистан ($n=1049$; 5,0%), Туркменистан ($n=355$; 1,7%).

В ходе анализа определялось наличие качества ФР НПВП-ассоциированных осложнений со стороны как ЖКТ, так и ССС. В качестве первых учитывались: наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения, потребовавшего госпитализации, оперативного вмешательства или эндоскопической остановки; наличие в анамнезе язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), выявленной при эндоскопическом исследовании; возраст >65 лет; наличие диспепсии (не менее трех эпизодов таких симптомов, как гастралгия, тошнота и тяжесть в эпигастрии на протяжении последней недели); прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови; прием глюкокортикоидов (ГК); положительный тест на *Helicobacter pylori*. В качестве кардиоваскулярных ФР учитывалось: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ); ишемического инсульта и/или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК); иного артериального и/или венозного тромбоза; нарушение ритма сердца; сахарный диабет (СД); артериальная гипертензия (АГ); повышение артериального давления, АД $>140/90$ мм рт. ст. не менее чем при трех измерениях). Курение рассматривалось как умеренный ФР для развития патологии как ЖКТ, так и ССС.

Высоким риск осложнений со стороны ЖКТ считался в том случае, когда в анамнезе имелось желудочно-кишечное кровотечение и/или пептическая язва, а также в случае приема лекарств, влияющих на свертывающую систему крови, а риск кардиоваскулярных осложнений – при наличии ИБС, кардиоваскулярных катастроф в анамнезе и/или СД.

Статистический анализ материала выполнялся при помощи программы SPSS 10.0. Средние значения количественных параметров показаны в формате $M \pm m$.

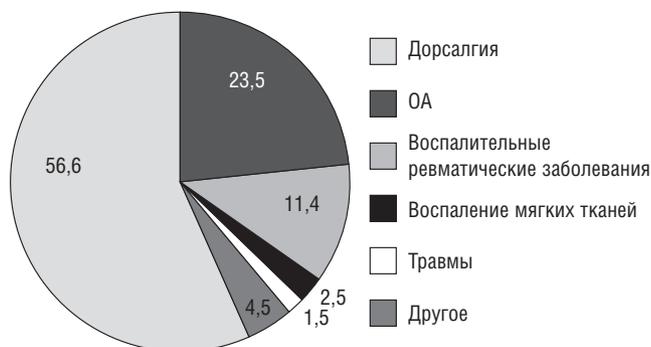


Рис. 1. Основные диагнозы больных, включенных в исследование, %

Результаты

Подавляющее большинство опрошенных составили лица с острой или хронической болью, локализованной в различных отделах спины: в поясничном отделе – 9328 (44,1%), шейном – 2224 (10,5%), грудном – 423 (2,0%). На втором месте среди причин МСБ оказался ОА: гонартроз – 2183 (10,3%), коксартроз – 724 (3,4%), с поражением нескольких суставов, мелких суставов кистей или суставов другой локализации – 2081 (9,8%). В исследуемой группе оказался 1571 (7,4%) больной ревматоидным артритом, 410 (1,9%) пациентов с серонегативными спондилоартритами, 253 (1,2%) – с подагрическим артритом и 172 (0,8%) – с реактивными артритом. В нее также вошли 544 (2,5%) пациента с воспалением околосуставных мягких тканей ревматической природы и 309 (1,5%) – с острыми травмами. У 186 (0,9%) больных диагностировались артралгии, моно- и олигоартриты неясной этиологии, у 756 (3,6%) – другие заболевания и патологические состояния, при которых отмечалось появление острой или хронической МСБ (рис. 1).

К последней группе были отнесены пациенты с достаточно редкими для реальной клинической практики системными заболеваниями, такими как системная красная волчанка ($n=14$), периодическая болезнь ($n=2$), системная склеродермия ($n=11$), синдром Шегрена ($n=2$), саркоидоз ($n=2$), узловатая эритема ($n=2$), а также с устаревшим диагнозом «ревматизм» ($n=51$). Большую часть этой группы составили больные с неясным синдромным (наиболее часто – неврологическим) диагнозом, например: «миозит», «плексалгия», «плексит», «невралгия», «неврит», «миофасциальный синдром», «арахноидит» и др.

Большинство обследованных пациентов испытывали сильную боль – ее средняя выраженность по ВАШ составила $62,2 \pm 25,2$ мм. 15 943 (75,3%) пациента уже получали НПВП на момент опроса, а 3680 (17,4%) регулярно принимали эти лекарства на протяжении более чем 1 мес.

Риск развития НПВП-ассоциированных осложнений был повышен у большинства обследованных пациентов. Число лиц, не имевших каких-либо ФР со стороны ЖКТ, составило 6907 (32,6%), со стороны ССС – 6980 (32,9%).

Частота отдельных ФР представлена в табл. 1 и 2. Как видно, наиболее частым ФР со стороны ЖКТ являлось наличие диспепсии, со стороны ССС – АГ. Курение, одинаково негативно влияющее как на ЖКТ, так и на ССС, было отмечено более чем у 30% обследованных лиц. Эта вредная привычка была в значительно большей степени свойственна лицам мужского пола.

Существенная часть пациентов получала различные препараты для лечения или профилактики коморбидной патологии. Так, 6268 (29,6%) принимали ингибиторы протонной помпы (ИПП), а 928 (4,4%) – H2-гистаминоблокаторы (преимущественно фамотидин, 88,0%). 4841 больному проводилась антигипертензивная терапия, что составляло 62,7% от общего числа лиц, у которых было зафиксировано повышение АД. Из них 1971 (40,7%) принимал ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с мочегонными или без них, 1218 (25,2%) – β -адреноблокаторы, 759 (15,7%) – антагонисты рецепторов ангиотензина II, 320 (6,6%) – блокаторы кальциевых каналов, 278 (5,7%) получали монотерапию мочегонными средствами, а 295 (6,1%) – комбинацию ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов.

Мы провели анализ числа пациентов, имевших различную степень риска лекарственных осложнений. Число лиц с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ определялось как сумма пациентов, имевших язвенный анамнез с перенесенным кровотечением или без него, + число лиц, перенесших желудочно-кишечное кровотечение, но не имевших язвенного анамнеза, + число лиц, получавших препараты для снижения свертывания крови, но не имевших язвенного анамнеза и/или кровотечения в анамнезе. Суммарно их число составило 6152 (29,0%).

Число больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений рассчитывалось как сумма лиц, имеющих ИБС с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами или без них, + число лиц, имевших в анамнезе ИМ и/или ишемический инсульт, без диагностированной ИБС + число лиц, страдающих СД, но не имевших диагностированной ИБС, а также сердечно-сосудистых катастроф. Их общее число составило 4865 (23,0%).

Мы провели подсчет количества больных с умеренным риском и числа пациентов с комбинацией ФР со стороны ЖКТ и ССС. Эти данные приведены на рис. 2. Как видно, доля лиц, имевших высокий риск осложнений со стороны ЖКТ, была выше, чем соответствующая доля пациентов, имевших высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Число больных с комбинацией ФР составляло примерно половину от числа лиц, у которых отмечались ФР со стороны какой-либо одной системы.

Нами был проведен анализ применения эффективных профилактических средств у пациентов в подгруппах высокого риска, уже получавших НПВП на момент проведения обследования. Такими средствами считали ИПП и H₂-гистаминоблокаторы для профилактики осложнений со стороны ЖКТ [6, 7] и НДА для профилактики сердечно-сосудистых осложнений [6, 8]. Общее число больных, имевших высокий желудочно-кишечный риск, составило 4514, имевших высокий риск сердечно-сосудистых осложнений – 3460. На рис. 3 представлена доля пациентов, получавших профилактические средства. Как видно, существенная часть больных, имевших высокий риск лекарственных осложнений и принимавших НПВП, не использовала эффективные средства для их предупреждения.

С другой стороны, ИПП и H₂-гистаминоблокаторы получали 1596 больных из 10 874 (14,8%), не имевших высокого риска желудочно-кишечных осложнений, а также диспепсии и симптомов ГЭРБ, которые могли бы оправдать их применение. Аналогично, среди 16 312 пациентов, не имевших высокого риска осложнений со стороны ССС, НДА получали 1268 (7,7%).

Обсуждение

Результаты настоящей статьи представляют собой коллективную работу врачей из разных стран СНГ. Такая кооперация в ходе эпидемиологического исследования оправдана тесным взаимодействием между нашими государствами, активными миграционными процессами и исторической общностью системы медицинского образования, а следовательно, общими терапевтическими подходами при многих заболеваниях и патологических состояниях.

Полученные нами данные подтверждают глобальное значение проблемы осложнений, связанных с приемом НПВП. Более половины обследованных лиц имели

факторы, ассоциирующиеся с опасностью развития серьезной патологии ЖКТ и ССС. При этом высокий риск желудочно-кишечных осложнений отмечался у 29%, сердечно-сосудистых осложнений – у 23%, а комбинация серьезных ФР со стороны ЖКТ и ССС – у 10,8% пациентов. Лишь 1/4 обследованных лиц не имели каких-либо ФР – со стороны как ЖКТ, так и ССС.

Таблица 1 ФР НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ

ФР	Число больных, n (%)
Возраст >65 лет	3536 (16,8)
Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	368 (1,7)
Язва желудка в анамнезе	1415 (6,7)
Язва ДПК в анамнезе	1337 (6,3)
Суммарное число больных с язвенным анамнезом*	2387 (11,3)
Диспепсия	5354 (25,3)
Симптомы ГЭРБ	4940 (23,3)
Прием низких доз аспирина (НДА)	4098 (20,0)
Прием клопидогреля	333 (1,6)
Прием варфарина	237 (1,1)
Прием ГК	742 (3,5)
<i>H. pylori</i> «+»	1559 (7,4)
Курение**	6553 (30,9)

Примечание.* – общее число больных с язвами желудка и ДПК минус число больных с сочетанием язв желудка и ДПК (n=365); ** – среди мужчин – 56,7%, среди женщин – 11,6%; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Таблица 2 ФР НПВП-ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений

ФР	Число больных, n (%)
АГ	7724 (36,5)
ИБС	3724 (17,6)
ИМ в анамнезе	870 (4,1)
Ишемический инсульт/ОНМК в анамнезе	752 (3,5)
Нарушения ритма сердца	1205 (5,7)
Периферический сосудистый тромбоз в анамнезе	463 (2,2)
СД	1661 (7,8)

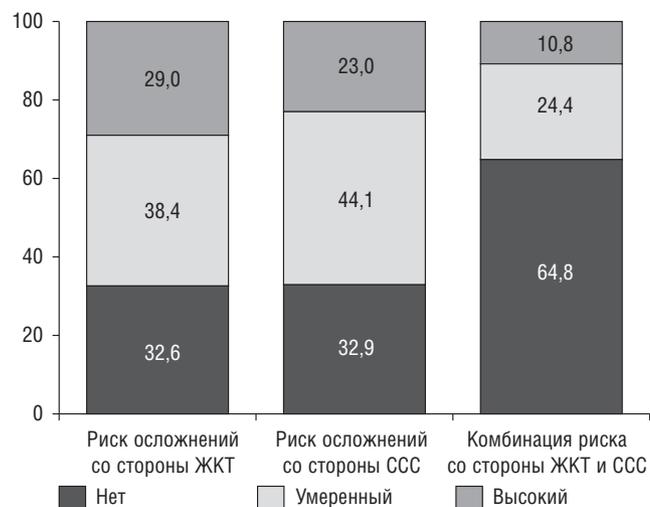


Рис. 2. Суммарный риск НПВП-ассоциированных осложнений, %



Рис. 3. Число больных с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ (а) и ССС (б), принимавших НПВП, которым проводилась активная профилактика, %

При этом не все возможные ФР были учтены. Так, в настоящем исследовании не было информации о применении антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, использование которых многие зарубежные авторы относят к числу факторов, способствующих развитию желудочно-кишечных кровотечений. Столь же мало информации мы получили об обсеменности пациентов *H. pylori* – важнейшим патогеном, определяющим развитие «банальной» (не связанной с приемом НПВП) язвенной болезни. Разумеется, доля лиц, у которых этот микроорганизм был выявлен (7,4%), не отражает истинной распространенности этой инфекции, поскольку лишь меньшая часть из них прошла соответствующее тестирование.

Хотя проблема серьезного «бремени» ФР у пациентов, нуждающихся в приеме НПВП, активно обсуждается в мировой научной литературе, имеется ограниченное число работ, посвященных объективной оценке их частоты. Одним из наиболее важных исследований в этом направлении является LOGICA, проведенное испанскими учеными А. Lanas и соавт. [9]. Они оценили наличие ФР у 3293 больных ОА, ≥6 мес регулярно получавших НПВП. Критериями высокого риска осложнений со стороны ЖКТ считались наличие кровотечения в анамнезе, прием антикоагулянтов, а также более трех иных ФР; критериями высокого кардиоваскулярного риска – счет по SCORE >5% и/или наличие СД 2-го типа, стенокардии или ИМ в анамнезе. Согласно полученным результатам, почти половина больных ОА имели сочетание среднего или высокого риска желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений. Так, высокий риск со стороны ЖКТ имели 22,3%, высокий кардиоваскулярный риск – 44,2%, а комбинацию высокого/среднего риска – 69,6% обследованных лиц. Лишь у 10,3% пациентов уровень риска был оценен как низкий [9].

В целом полученные нами данные хорошо согласуются с результатами исследования LOGICA, особенно в отношении частоты ФР, связанных с ЖКТ. Следует отметить, что испанские ученые определили более высокий уровень кардиоваскулярного риска, что может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, в отличие от работы А. Lanas и соавт., где средний возраст обследованных составил $64,7 \pm 10,9$ года, в нашем исследовании существенный контингент составляли лица достаточно молодого возраста, что могло обусловить меньшую частоту коморбидной патологии ССС. С другой стороны, в своем исследовании мы не могли применить SCORE – общепризнанный инструмент количественной оценки кардио-

васкулярного риска. Это объясняется тем, что информация о пациентах была собрана при первичном приеме, и многие из них еще не прошли обследования, включающего лабораторные тесты. Поэтому мы не имели данных о наличии или отсутствии гиперлипидемии у большей части обследованных лиц. Оценка высокой степени кардиоваскулярного риска в нашей работе опирается лишь на наличие явной патологии ССС и может считаться заниженной.

Необходимо отметить, что для отдельных групп «потребителей» НПВП частота кардиоваскулярных ФР может быть очень высокой. В этом плане весьма показательна оценка частоты коморбидных заболеваний у 15 000 жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих ОА. Среди этих лиц более 80% имели АГ, 31,3% – СД, 38% – признаки сердечной недостаточности, 16,9% – ИБС, а 17,3% – цереброваскулярные нарушения [10].

Мы не относили к группе высокого риска пациентов, имеющих АГ (а их было более 1/3), при отсутствии ИБС, кардиоваскулярных катастроф в анамнезе и СД. Конечно, стойкое повышение АД ассоциируется с более высокой вероятностью развития ИМ и ишемического инсульта [11]. Тем не менее факт наличия АГ сам по себе не столь важен, поскольку, в отличие от указанных выше ФР, относится к числу модифицируемых параметров, ведь современная антигипертензивная терапия позволяет успешно контролировать АД. Поэтому при прогнозировании развития кардиоваскулярных катастроф выявление АГ имеет существенное значение лишь при ее сочетании с другими неблагоприятными факторами, такими как пожилой возраст и гиперлипидемия.

Согласно полученным данным, далеко не все больные, имеющие повышенное АД, получают антигипертензивную терапию. К сожалению, проблему неадекватного лечения АГ отмечают многие российские и зарубежные исследователи [12–14]. С одной стороны, это может быть связано с отсутствием должного внимания со стороны практикующих врачей, которые упускают из виду необходимость контроля АД, особенно в том случае, если основные жалобы пациентов не связаны с патологией ССС. Другой стороной проблемы является недостаточная приверженность больных назначенной терапии. Так, по данным российских кардиологов, приверженность лечению у пациентов с АГ на протяжении 6 мес составляет около 48% [15]. Британские ученые, проведя метаанализ 20 исследований (всего 376 162 больных с заболеваниями ССС, средний срок наблюдения 2 года), показали, что лишь 57% пациентов придерживаются рекомендаций врачей.

Например, только 61% больных принимали назначенные им ИАПФ [16].

При этом в качестве антигипертензивной терапии обследованные нами пациенты наиболее часто получали именно ИАПФ. Этот факт требует особенного внимания, поскольку эффективность ИАПФ на фоне приема НПВП существенно снижается, что может привести к ухудшению течения АГ. Более правильным в этой ситуации является использование в качестве средства «первой линии» блокаторов кальциевых каналов, которые обеспечивают лучший контроль АД у лиц, принимающих НПВП [17, 18].

Важным результатом настоящего исследования можно считать подтверждение факта недостаточного использования эффективных методов профилактики осложнений со стороны как ЖКТ, так и ССС у лиц, нуждающихся в приеме НПВП.

О значении этой проблемы говорят многие зарубежные исследователи [19, 20]. Весьма показательны данные масштабного эпидемиологического исследования, охватившего 618 684 потребителя НПВП в трех странах Европы (Великобритания, Нидерланды и Италия). Из них 117 307 (10,6%) получали неселективные НПВП в комбинации с гастропротективной терапией, преимущественно ИПП. Как оказалось, 4,9% принимали ИПП лишь изредка (<20% времени, в течение которого использовали НПВП), 27% – достаточно регулярно (от 20 до 80% времени) и 68,1% – постоянно (>80% времени). Среди всех больных, получавших ИПП, было зафиксировано 339 эпизодов развития желудочно-кишечных язв и кровотечений. Как и ожидалось, непостоянный прием гастропротекторов существенно повышал риск возникновения этих опасных осложнений. Так, среди тех, кто принимал их <20% всего времени использования НПВП, осложнения со стороны ЖКТ возникли в 2,39 раза, а среди тех, кто принимал их от 20 до 80%, – в 1,35 раза чаще, чем у больных, аккуратно исполнявших назначения врачей [21].

Близкие данные о реальном состоянии дел с профилактикой НПВП-гастропатии дал опрос 3037 больных, принимавших НПВП, в Москве и шести регионах России. Среди 239 респондентов, имевших в анамнезе язву желудка или ДПК, лишь 41% получали селективные НПВП и 12,9% – неселективные НПВП в сочетании с ИПП [22].

Аналогичная ситуация отмечается и в отношении применения антиагрегантной терапии у лиц с высоким кардиоваскулярным риском. Следует отметить, что важность активной профилактики тромбозомболических

осложнений признается большинством врачей. Как показал опрос 500 американских специалистов, занимавшихся ведением пациентов с заболеваниями ССС, почти 90% из них (от 86 до 89,6%, в зависимости от специальности) считали необходимым назначение НДА данной категории больных [23]. Однако в реальной клинической практике рекомендации по медикаментозной профилактике развития или рецидивов кардиоваскулярных катастроф выполняются далеко не лучшим образом. Так, R. Stafford и соавт. [24], анализируя данные ведения пациентов с заболеваниями ССС в амбулаторной практике США, на 2003 г. отметили применение НДА лишь у 32,8% лиц с высоким кардиоваскулярным риском. Итальянские ученые A. Filippi и соавт. [25], оценив лечение 35 473 пациентов с заболеваниями ССС, зафиксировали регулярное применение НДА лишь у 51,7%.

Недостаточная медикаментозная профилактика в группах высокого риска – тревожный факт, указывающий на отсутствие у существенной части практикующих врачей должной настороженности в отношении опасности развития НПВП-ассоциированных осложнений. Однако при этом и ИПП, и НДА назначались пациентам, не имеющим серьезных ФР и, собственно, не нуждающимся в проведении активных профилактических мер. Следует помнить, что эти препараты небезразличны для человеческого организма, их использование чревато развитием собственных осложнений (особенно это касается НДА), поэтому их следует применять лишь по определенным показаниям.

Несомненно, что практикующие врачи нуждаются в образовательных программах, а также четких рекомендациях по профилактике НПВП-ассоциированных осложнений. Создание национальных мультидисциплинарных рекомендаций по данной проблеме является насущной необходимостью и должно быть выполнено в ближайшее время.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено при материально-технической поддержке фирмы «Гедеон Рихтер». 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 статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [*Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)*] [The Pain (a practice guideline for physicians)]. Yahnno NN, Kukushkin ML, editors. Moscow: Publishing of RAMS; 2012. 512 p.]
2. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):766–72.
3. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. DOI: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
4. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64–9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003;12(1):64–9. (In Russ.)]
5. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
6. Burmester G, Lanus A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):818–22. DOI: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
7. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis*. 2004;4:33–41.

8. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2138–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61909-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61909-6).
9. Lanas A, Tornero J, Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1453–8. DOI: 10.1136/ard.2009.123166. Epub 2010 May 24.
10. Wang P, Avorn J, Brookhart M, et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005;46(2):273–9. Epub 2005 Jun 27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000172753.96583.e1>.
11. Aw T, Haas S, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005;165(5):490–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.5.i0i50013>. Epub 2005 Feb 14.
12. Хохлов АЛ, Лисенкова ЛА, Раков АА. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика. 2003;(4):59–66. [Khokhlov AL, Lisenkova LA, Rakov AA Analysis of factors determining adherence to antihypertensive therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;(4):59–66. (In Russ.)]
13. Erdine S. How do compliance, convenience, and tolerability affect blood pressure goal rates? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012 Oct 1;12(5):295–302. DOI: 10.2165/11635450-000000000-00000.
14. Sarwar MS, Islam MS, Al Baker SM, Hasnat A. Resistant hypertension: underlying causes and treatment. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 May;63(5):217–23. DOI: 10.1055/s-0033-1337930. Epub 2013 Mar 2
15. Сорокин ЕВ, Карпов ЮА. Комбинированная антигипертензивная терапия – ключ к повышению эффективности сердечно-сосудистой профилактики. Русский медицинский журнал. 2012;(12):1304–9. [Sorokin EV, Karpov YA. Combined antihypertensive therapy – a key to better cardiovascular prevention. *Russkii meditsinskii gurnal*. 2012;(12):1304–9 (In Russ.)]
16. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882–7.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013. Epub 2012 Jun 27.
17. Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology*. 1997;88 Suppl 3:47–51. DOI:<http://dx.doi.org/10.1159/000177507>.
18. Polonia J, Boaventure J, Gama G, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24 h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens*. 1995;13:925–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-199508000-00014>.
19. Smalley W, Stein CM, Arbogast PG, et al. Underutilization of gastroprotective measures in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2195–200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10425>.
20. Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, et al. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42 Suppl 3:iii23–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg495>.
21. Van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut*. 2011;60(12):1650–9. DOI: 10.1136/gut.2011.239848. Epub 2011 Jun 2.
22. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. Русский медицинский журнал. 2006;15:1073–8. [Karateev AE, Nasonov EL NSAID-associated gastrointestinal pathology: the real state of affairs in Russia. *Russkii meditsinskii gurnal*. 2006;15:1073–8. (In Russ.)]
23. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005;111(4):499–510. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82>.
24. Stafford RS, Monti V, Ma J. Underutilization of aspirin persists in US ambulatory care for the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *PLoS Med*. 2005;2(12):e353. DOI:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0020353>. Epub 2005 Nov 15.
25. Filippi A, Bianchi C, Parazzini F, et al. A national survey on aspirin patterns of use and persistence in community outpatients in Italy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(5):695–703. DOI: 10.1177/1741826710397850. Epub 2011 Mar 1.

Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Олюнин Ю.А., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Смирнов А.В., Волков А.В., 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: Дмитрий Евгеньевич Каратеев;
dekar@live.ru

Contact: Dmitry Karateev;
dekar@live.ru

Поступила 09.10.14

Внедрение рекомендаций «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) является важной задачей современной ревматологии, однако остается целый ряд серьезных проблем, касающихся как научного и клинического обоснования этой стратегии, так и возможности ее имплементации в реальную клиническую практику, особенно в ревматологическую службу Российской Федерации, учитывая особенности финансирования высокотехнологичной медицинской помощи.

Цель исследования – определить эффективность и безопасность комбинированной терапии метотрексатом (МТ) в подкожной форме и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» у больных с активным ранним и развернутым ревматоидным артритом (РА), имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза.

Материал и методы. Представлены результаты исследования РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрит; REMARCA) у 130 больных, наблюдавшихся 12 мес и более. Преобладали женщины, средний возраст $48,9 \pm 13,9$ года, серопозитивные по ревматоидному фактору (86,9%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (89,2%). 70 пациентов составили подгруппу раннего РА (длительность болезни ≤ 6 мес, в среднем $4,17 \pm 1,39$ мес), 60 пациентов – группу развернутого РА (длительность > 6 мес, в среднем $30,8 \pm 32,7$ мес). У всех больных терапия начиналась с подкожной формы МТ с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед и оценкой достижения целей лечения – низкой активности болезни или ремиссии – каждые 3 мес, в зависимости от чего принималось решение о необходимости добавления ГИБП (ингибитора фактора некроза опухоли либо абатацепта). В случае недостаточной эффективности первого ГИБП его заменяли на препарат другого класса.

Результаты. У 49 (37,7%) больных монотерапии подкожной формой МТ было достаточно для достижения целей терапии, ГИБП назначили 81 (62,3%) пациенту. Через 6 и 12 мес у пациентов, которым была продолжена монотерапия подкожной формой МТ, низкая активность/ремиссия по индексу SDAI наблюдались достоверно чаще, чем у больных РА, которым проводилась комбинированная терапия МТ и ГИБП. Сходные результаты получены при использовании для оценки динамики активности индексов DAS28 и CDAI.

При раннем РА к 6-му и 12-му месяцам наблюдения выявлено статистически достоверно более выраженное снижение числа болезненных суставов, а также индексов активности SDAI и CDAI, чем при развернутом РА; частота достижения ремиссии к 12-му месяцу по индексу SDAI была выше при раннем РА: 45,7 и 28,3% соответственно ($p=0,047$).

Выводы. Стратегия «Лечение до достижения цели» должна использоваться в реальной клинической практике и позволяет добиться впечатляющих результатов. Активная терапия подкожной формой МТ с быстрой эскалацией дозы до максимально переносимой позволяет выявить значительную (38%) группу больных, хорошо отвечающих на монотерапию МТ.

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

Для ссылки: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–614.

THE FIRST RUSSIAN STRATEGIC STUDY OF PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS (REMARCA TRIAL): RESULTS OF 12-MONTH TREATMENT IN 130 PATIENTS

Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Gridneva G.S., Kanonirova M.A., Muravyev Yu.V., Lukina G.V., Olyunin Yu.A., Kasumova K.A., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Avdeeva A.A., Popkova T.V., Novikova D.S., Smirnov A.V., Volkov A.V., Nasonov E.L.

To introduce treat-to-target recommendations is an important task of modern rheumatology; however, there is still a diversity of serious problems relating to a scientific rationale and a clinical one for this strategy and to the possibilities of its implementation in real clinical practice, in the rheumatology service of the Russian Federation in particular, by taking into account the specific features of funding for high-tech medical care.

Objective: to determine the efficiency and safety of combined therapy with subcutaneous methotrexate (MT) and biological agents (BA) when using the treat-to-target strategy in patients with active early and extended-stage rheumatoid arthritis (RA) who have risk factors for a poor prognosis.

Subjects and methods. The results of the REMARCA (Russian Investigation of Methotrexate and biologicals in early active inflammatory Arthritis) trial of 130 patients followed up for 12 months or more were given. There was a female preponderance; mean age 48.9 ± 13.9 years, rheumatoid factor positivity (86.9%); anti-cyclic citrullinated peptide anti

body positivity (89.2%). Seventy patients formed a subgroup of early RA (disease duration ≤ 6 months (mean 4.17 ± 1.39 months)); 60 patients were a subgroup of advanced-stage RA (disease duration > 6 months (mean 30.8 ± 32.7 months)). In all the patients, therapy was initiated by using subcutaneous MT with its rapid dose escalation up to 20–30 mg/week and the achievement of the treatment goal (low disease activity or remission) was checked every 3 months and depending on the result a decision had been taken to add or not to add a biological agent (BA) (a tumor necrosis factor inhibitor or abatacept). If the former was insufficiently effective, it was substituted for a BA from another class.

Results. Subcutaneous MT monotherapy provided remission or low disease activity in 49 (37.7%) patients; a BA was given to 81 (62.3%) patients. Following 6 and 12 months, low activity or remission according to SDAI was observed significantly more frequently in the patients who continued subcutaneous MT monotherapy than in those who received combined therapy with MT and BA. The similar results were obtained by using DAS28 and CDAI to assess a trend in disease activity. After 6- and 12-month follow-up, there was a significantly more marked decline of tender joint count, SDAI and CDAI in early RA than in advanced-stage RA; at 12 months, SDAI remission rate was 45.7% and 28.3%, respectively ($p=0.047$).

Conclusion. The treat-to-target strategy should be used in real clinical practice and can yield spectacular results. Active therapy with subcutaneous MT with its rapid dose escalation to the maximally tolerable dose allows identification of a considerable group of patients (38%) with a good response to MT monotherapy.

Key words: rheumatoid arthritis; treat-to-target strategy; methotrexate; biologicals.

Reference: Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–614.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее важных и частых воспалительных ревматических заболеваний, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением, развитием серьезных осложнений и тяжелой коморбидности, что приводит к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией [1]. Успехи терапии РА за последние годы, помимо появления новых классов лекарственных средств, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2], обусловлены разработкой новых «стратегических» подходов к лечению [3].

В 2010 г. были сформулированы основные положения международной программы «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) [3], в которой сформулированы принципы и рекомендации, включающие достижение клинической ремиссии (или низкой активности) как основной цели терапии, необходимость частого контроля активности воспаления с использованием валидированных комплексных показателей, тщательную оценку функции и структурных повреждений, тесное взаимодействие врача и пациента. Внедрение в практику рекомендаций «Лечение до достижения цели» признано важной задачей, однако в настоящее время имеются лишь немногочисленные публикации по применению рекомендаций в клинических исследованиях [4–6]. Остается целый ряд серьезных проблем, касающихся как научного и клинического обоснования этой стратегии, так и возможности ее имплементации в реальную клиническую практику [7, 8], особенно в ревматологическую службу Российской Федерации, учитывая особенности финансирования высокотехнологичной медицинской помощи [9].

Исследование **РЕМАРКА** (Российское исследование МетотрексаТа и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артритe; **REMARCA** – Russian acronym: **R**ussian **i**nv**E**stigation of **M**ethotrex**A**te and **b**iologicals in **e**arly **a**ctive inflammatory **A**rthritis) имеет своей целью определение эффективности и безопасности комбинированной терапии метотрексатом (МТ) в подкожной форме и ГИБП при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» у больных с активным ранним и развернутым РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза [10]. Настоящая публикация посвящена анализу клинических результатов этого исследования, в которое вошла большая группа пациентов с ранним и развернутым РА, наблюдавшихся не менее 12 мес.

Материал и методы

Общая характеристика исследования **РЕМАРКА**, использованные методы и предварительные результаты подробно описаны в нашей предыдущей публикации [10]. В данной статье представлен анализ результатов лечения 130 больных, наблюдавшихся 12 мес. Общая клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Среди больных, включенных в исследование, преобладали женщины, средний возраст пациентов составил $48,9 \pm 13,9$ года. 70 пациентов вошли в подгруппу раннего РА (длительность болезни ≤ 6 мес), продолжительность симптомов составила $4,17 \pm 1,39$ мес. 60 пациентов вошли в группу развернутого РА (длительность болезни > 6 мес), продолжительность симптомов $30,8 \pm 32,7$ мес. Подавляющее большинство больных были серопозитивны по РФ – 113 (86,9%) и/или АЦЦП – 116 (89,2%). У всех пациентов имело место активное течение заболевания, а также достаточно выраженные функциональные нарушения – $HAQ 1,45 \pm 0,78$.

Среди пациентов с ранним РА до включения в исследование только 7 (10%) больных получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП): 4 – МТ внутрь или внутримышечно, 3 – гидроксихлорохин (ГХ). В подгруппе РА в развернутой стадии 46 (76,7%) пациентов получали БПВП, в том числе 19 (31,7%) – МТ внутрь или внутримышечно, остальные – сульфасалазин (СУЛЬФ) в дозе 1500–2000 мг/сут, ГХ 200 мг/сут. Таким образом, 23 (17,7%) больных получали МТ внутрь или внутримышечно в средней дозе 10 [10; 15] мг/нед. Все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартных дозах, метилпреднизолон (МП) внутрь в низких дозах (≤ 8 мг/сут) – 10 (14,3%) пациентов в группе раннего РА и 13 (21,7%) в группе развернутого РА.

Результаты

Согласно программе исследования всем пациентам в качестве «первого» БПВП назначали МТ в подкожной форме (методжект). Диапазон максимально переносимых дозировок МТ колебался от 10 до 30 мг/нед. К 6-й неделе исследования средняя доза МТ подкожно составила $20,1 \pm 3,5$ мг/нед, к концу 3-го месяца – $22,2 \pm 3,8$ мг/нед, к 6-му месяцу – $22,2 \pm 4,02$ мг/нед, к 9-му месяцу – $21,6 \pm 5,7$ мг/нед, к 12-му месяцу – $22,3 \pm 4,2$ мг/нед. Таким образом, большинство больных получали МТ в дозе > 20 мг/нед. Колебания средней дозы объясняются ее

коррекцией, которая снижалась (преимущественно из-за умеренного повышения уровней трансаминаз) или повышалась в процессе наблюдения. Из-за непереносимости подкожная форма МТ была отменена у 9 (6,9%) больных с переходом на лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг/сут либо СУЛЬФ 2000 мг/сут. ГИБП назначали 81 (62,3%) пациенту, в том числе адалимумаб (АДА) – 50 больным, абатацепт (АБЦ) – 21, цертолизумаба пэгол (ЦЗП) – 8, тоцилизумаб (ТЦЗ) – 2 пациентам. Переключение на «второй» ГИБП потребовалось 18 (13,8%) больным. Переключение на «третий» ГИБП потребовалось 6 (4,6%) больным. В 21 случае назначение ГИБП было проведено при сроке наблюдения до 3 мес по решению консилиума у пациентов с высокой воспалительной активностью и выраженными функциональными нарушениями; через 3 мес ГИБП были назначены в 27 (33,3%) случаях, между 3 и 6 мес – в 18 (22,2%), после 6 мес исследования – в 15 (18,5%) случаях. Средняя длительность наблюдения до назначения первого ГИБП составила 4,4±3,7 мес, средняя длительность наблюдения до назначения второго ГИБП (при переключении) – 6,7±2,8 мес.

Исходно у больных отмечалась высокая, реже умеренная активность РА. На фоне лечения наблюдалось быстрое и достоверное снижение активности заболевания (табл. 2). Снижение активности сопровождалось улучшением функционального состояния пациентов. Индекс HAQ с исходного (1,38) снизился через 3, 6 и 12 мес до 1,0; 0,6 и 0,5 соответственно ($p < 0,001$ во всех случаях). Низкая активность (или ремиссии) отмечены через 3 мес: у 33 (25,4%) больных по индексу DAS28, у 54 (41,6%) – по SDAI, у 55 (42,3%) – по CDAI; к 6 мес: у 66 (50,8%) – по DAS28, у 84 (64,6%) – по SDAI, у 85 (65,3%) – по CDAI; к 12 мес наблюдения: у 78 (60%) больных по DAS28, у 94 (72,3%) – по SDAI, у 96 (73,8%) – по CDAI. При этом состоянии клинической ремиссии к концу 12-го месяца реже наблюдалось при использовании индекса CDAI (у 35,4% больных) и SDAI (у 37,7%), чем по DAS28 (у 43,1% больных). Нормализация индекса HAQ (значение индекса, соответствующего популяционному уровню у условно здоровых людей, $\leq 0,5$) отмечена к 6 мес у 65 (50%), к 12 мес – у 76 (58,5%) больных соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 1 Клиническая характеристика групп больных с ранним РА и с РА в развернутой стадии

Характеристика	Ранний РА (n=70)	Развернутый РА (n=60)
Пол:		
мужской	15 (21,4)	
Возраст, годы	50,3 [40,7; 56,5]	52,1 [41,6; 57,5]
Рентгенологическая стадия:		
I	5 (7,2)	9 (15)
II	64 (91,4)	41 (68,3)
III	1 (1,4)	7 (11,7)
IV	0	3 (5)
ФК:		
I	12 (17,1)	12 (20)
II	45 (64,3)	39 (65)
III	13 (18,6)	9 (15)
ЧПС (из 66)	10 [5; 15]	6,5 [4,75; 12]
ЧБС (из 68)	12 [5,75; 18,25]	9 [6; 14]
DAS28	5,48 [4,60; 6,70]	5,27 [4,6; 6,0]
SDAI	29,1 [18,2; 42,0]	26,0 [18,5; 40,7]
CDAI	26,8 [16,3; 39,3]	24 [17; 35]
СОЭ, мм/ч	37,5 [19,75; 57,75]	30,0 [19,5; 49,25]
СРБ, мг/л	25,5 [6,2; 51,35]	27,9 [9,1; 47,55]
РФ+	65 (89)	51 (83)
АЦЦП+	63 (90)	50 (83,3)
HAQ	1,5 [0,75; 2,125]	1,25 [0,88; 1,85]

Примечание. Данные представлены в формате n (%) или медиана [25-й; 75-й перцентили]; ФК – функциональный класс, ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов, СРБ – С-реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; * – $p < 0,05$.

Сравнение основных клинических и лабораторных показателей активности РА и функционального индекса HAQ в подгруппах раннего РА и развернутого РА приведено в табл. 3. Исходно достоверных различий по этим параметрам не было отмечено (см. табл. 1). При раннем РА к 6 мес наблюдения выявлено статистически достоверно более выраженное снижение ЧПС и ЧБС, а также индексов активности SDAI и CDAI, чем при развернутом РА. Достоверность различий сохранялась по этим параметрам и к 12 мес наблюдения (исключая ЧПС).

Таблица 2 Динамика индексов активности болезни (n=130), n (%)

Степень активности	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
SDAI:				
ремиссия ($\leq 3,3$)	0	14 (10,8)	31 (23,8)	49 (37,7)*
низкая активность (3,3–11)	0	40 (30,8)	53 (40,8)	45 (34,6)
умеренная активность (11–26)	58 (44,6)	47 (36,2)	34 (26,2)	29 (22,3)
высокая активность (≥ 26)	72 (55,4)	29 (22,3)	12 (9,2)	7 (5,4)
CDAI:				
ремиссия ($\leq 2,8$)	0	11 (8,5)	31 (23,8)	46 (35,4)*
низкая активность (2,8–10)	0	44 (33,8)	54 (35,4)	50 (38,5)
умеренная активность (10–22)	51 (39,2)	42 (32,3)	28 (21,5)	25 (19,2)
высокая активность (≥ 22)	79 (60,8)	33 (25,4)	17 (13,1)	9 (6,9)
DAS28:				
ремиссия ($\leq 2,6$)	0	22 (16,9)	42 (32,3)	56 (43,1)*
низкая активность (2,6–3,2)	0	11 (8,5)	24 (18,5)	22 (16,9)
умеренная активность (3,2–5,1)	50 (38,5)	67 (51,5)	46 (35,4)	40 (30,8)
высокая активность ($\geq 5,1$)	80 (61,5)	30 (23,1)	18 (13,8)	12 (9,2)

Примечание. * – $p < 0,05$, тест χ^2 , по сравнению с исходным значением.

Таблица 3 Показатели активности РА к 6 и 12 мес в группах раннего РА и развернутого РА (n=60), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Ранний РА (n=70)	Развернутый РА (n=60)	p *
<i>Через 6 мес</i>			
ЧПС (из 66)	1,0 [0; 3,0]	2,0 [1,0; 5,25]	0,08
ЧБС (из 68)	1,0 [0; 4,0]	4,0 [1,0; 7,25]	0,01
DAS28	3,05 [2,29; 3,69]	3,6 [2,34; 4,48]	0,105
SDAI	6,74 [2,52; 12,17]	8,59 [4,47; 21,8]	0,028
CDAI	6,1 [2,0; 11,19]	8,0 [3,93; 21,05]	0,017
СОЭ, мм/ч	20,0 [13,25; 30,0]	14,5 [8,0; 27,0]	0,095
СРБ, мг/л	3,7 [1,1; 8,1]	4,1 [1,5; 9,5]	0,667
HAQ	0,5 [0,22; 1,03]	0,65 [0,25; 1,25]	0,105
<i>Через 12 мес</i>			
ЧПС (из 66)	0,5 [0; 3,0]	1,0 [0; 3,0]	0,42
ЧБС (из 68)	1,0 [0; 3,25]	2,0 [1,0; 4,25]	0,045
DAS28	2,68 [1,86; 3,73]	3,17 [2,32; 4,1]	0,147
SDAI	4,25 [1,57; 9,76]	6,83 [2,4; 15,9]	0,016
CDAI	3,7 [1,08; 8,75]	6,0 [2,0; 13,2]	0,012
СОЭ, мм/ч	16,0 [10,0; 32,0]	18,0 [8,0; 34,25]	0,963
СРБ, мг/л	2,9 [0,83; 10,43]	5,95 [1,85; 16,43]	0,089
HAQ	0,5 [0; 1,03]	0,5 [0,125; 1,09]	0,202

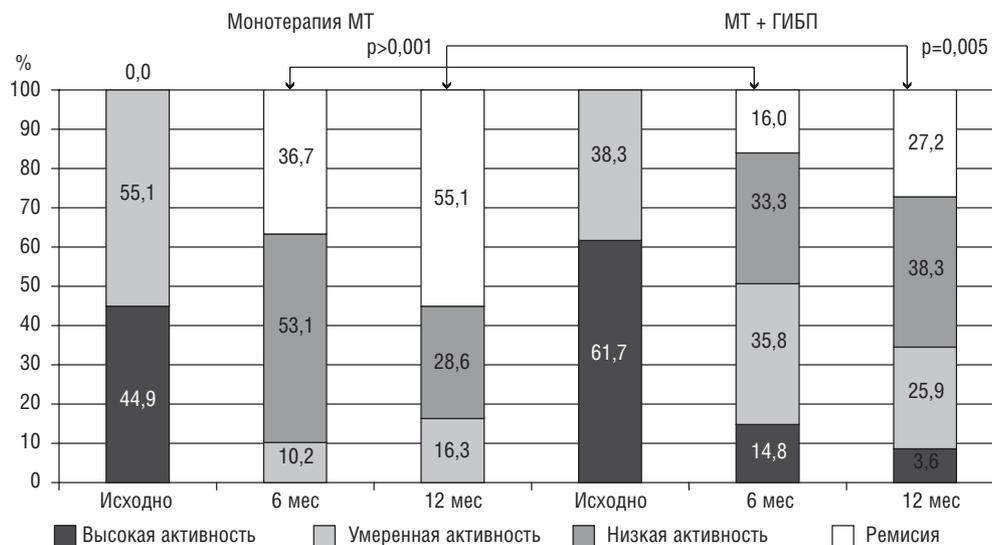
Примечание. * – тест Манна–Уитни.

Суммарная частота достижения низкой активности/ремиссии была в целом выше при раннем РА. Через 12 мес по DAS28 этот показатель составил 65,7% при раннем РА и 53,3% при развернутом РА; по SDAI – 77,1 и 66,7% соответственно, по CDAI – 80 и 66,7% соответственно (p>0,05 во всех случаях). Но частота достижения ремиссии по SDAI была выше при раннем РА, чем при развернутой стадии болезни: 45,7 и 28,3% соответственно (p=0,047). Значение HAQ ≤0,5 через 12 мес отмечено у 61,4% больных при раннем РА и у 55,0% больных с развернутым РА (p>0,05). Среди больных с ранним РА переход с монотерапии подкожной формой МТ на комбини-

рованную терапию МТ+ГИБП имел место у 36 (51,4%) пациентов, среди больных РА длительностью >6 мес – у 45 (75%) пациентов (p=0,005). Эффективность терапии, в том числе частота назначения ГИБП, не зависела от предшествующего (до включения в исследования) применения МТ и глюкокортикоидов (ГК) (p>0,05 в обоих случаях).

В течение 12 мес для достижения низкой активности/ремиссии у 81 больного проводилась комбинированная терапия МТ и ГИБП, а у 49 больных эти параметры были достигнуты на монотерапии подкожной формой МТ. Через 6 и 12 мес у пациентов, у которых была продолжена монотерапия МТ подкожно, низкая активность/ремиссия наблюдались достоверно чаще, чем у больных РА, которым проводилась комбинированная терапия МТ и ГИБП (см. рисунок). Сходные результаты получены при использовании для оценки динамики активности индексов DAS28 и CDAI. Среди пациентов, получавших монотерапию МТ, через 6 и 12 мес значение HAQ ≤0,5 было достигнуто у 65,3 и 69,4% больных, в то время как среди пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и ГИБП, – у 40,7% больных к 6 мес (p=0,011) и у 51,9% к 12 мес (p=0,066). Следует подчеркнуть, что исходно у больных, которым были назначены ГИБП, несколько чаще наблюдалась высокая активность РА, однако эти различия с группой пациентов, получавших монотерапию МТ, были статистически не достоверны (p>0,05).

Среди 81 больного, которым назначались ГИБП, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) АДА и ЦЗП были назначены первыми 58 пациентам, а ГИБП с другими механизмами действия (АБА и ТЦЗ) – 23 (28,2%) больным. Назначение ингибиторов ФНО ассоциировалось с более выраженным снижением индексов активности к 6 мес лечения по сравнению с больными, получавшими другие ГИБП. Так, через 6 мес в группе больных, получавших ингибиторы ФНО, средние значения DAS28 составили 3,28 [2,36; 4,32], SDAI – 9,55 [4,31; 17,56], CDAI – 8,5 [3,5; 16,65], в то время как в группе пациентов, получавших АБА и ТЦЗ, – 4,23 [3,28; 5,54], 15,9 [7,32; 25,6] и 14,8 [7,33; 24,63] (p=0,022; 0,04 и 0,031 соответственно). Однако через 12 мес эти различия были статисти-



Динамика активности РА по SDAI к 6 и 12 мес в зависимости от схемы терапии

чески не достоверными ($p > 0,05$ во всех случаях). Статистически значимых различий в отношении достижения низкой активности/ремиссии и динамики индекса HAQ не выявлено.

Данные, касающиеся потенциальной взаимосвязи между эффективностью монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ГИБП и исходными клинико-лабораторными показателями, суммированы в табл. 4. Как видно из таблицы, больные, получавшие монотерапию МТ, имели меньшую длительность симптомов заболевания, более низкие исходные значения SDAI, CDAI и сывороточный уровень СРБ. Достоверной связи между эффективностью моно- или комбинированной терапии, полом, возрастом, наличием эрозий в суставах и серопозитивностью по РФ и АЦЦП не отмечено ($p > 0,05$ во всех случаях)

Обсуждение

В исследовании РЕМАРКА, целью которого является оценка эффективности стратегии «Лечение до достижения цели» в реальной клинической практике, получены весьма обнадеживающие результаты. Уже к 3 мес лечения (подавляющее большинство пациентов получали монотерапию подкожной формой МТ) было отмечено выраженное и достоверное снижение индексов активности и функционального индекса HAQ. Через 6 мес по индексам SDAI и CDAI низкая активность/ремиссия были достигнуты у 2/3, а к 12 мес – у 3/4 больных. При этом к 12 мес наблюдения нормализация функции по HAQ наблюдалась почти у 60% пациентов. Несмотря на то что результаты лечения пациентов с развернутым РА были ожидаемо хуже, чем при раннем РА, различия в клинической эффективности были достоверными не по всем показателям. Так, положительная динамика по суставным индексам и по SDAI и CDAI была достоверно

лучше при ранней стадии РА, но не различалась в отношении динамики DAS28 и HAQ, а также острофазовых показателей. Это можно объяснить тем, что ведение пациентов согласно стратегии «Лечение до достижения цели» позволяет повысить эффективность терапии даже при достаточно большой длительности болезни. Тем не менее именно в ранней стадии РА состояния клинической ремиссии удается достигнуть чаще, чем в более поздних стадиях РА.

Наши результаты в отношении достижения ремиссии сопоставимы с результатами ряда других «стратегических» исследований фармакотерапии РА (табл. 5). Следует, однако, подчеркнуть, что протокол исследования РЕМАРКА отличался от этих исследований по целому ряду параметров, а именно: применение подкожной формы МТ в высоких дозах и быстрая эскалация дозы, ограничение применения ГК, использование для оценки эффективности и необходимости усиления терапии, «жестких» критериев ремиссии, раннее назначение ГИБП.

Согласно международным (Европейская антиревматическая лига – EULAR) [17–20] и российским [21] рекомендациям МТ рассматривается как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА. Однако в подавляющем большинстве исследований использовалась таблетированная, а не подкожная форма препарата или подкожный МТ назначался при недостаточной эффективности таблетированного [22]. Имеются данные о том, что эффективность [22, 23] и биодоступность инъекционного МТ выше, чем таблетированного, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [24]. Только в исследовании HIT-HARD (High Induction Therapy with Anti-Rheumatic Drugs) оценивалась эффективность индукционной терапии АДА в комбинации с подкожным введением МТ по сравнению с монотерапией подкожной формой МТ (фи-

Таблица 4 Анализ показателей, ассоциированных с хорошим ответом на терапию подкожной формой МТ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа монотерапии МТ (n=49)	Группа комбинированной терапии МТ + ГИБП (n=81)	p*
<i>Исходные параметры на момент включения в исследование</i>			
Длительность болезни, мес	5 [3,25; 9,5]	8 [4,5; 25,5]	0,006
ЧПС (из 66)	7 [4; 13]	8 [5; 14]	0,086
ЧБС (из 68)	9 [5; 15]	12 [6; 19]	0,161
СОЭ, мм/ч	32 [15,8; 46,3]	36 [20; 55]	0,357
СРБ, мг/л	10,5 [5; 32,7]	37 [13,5; 61,9]	0,001
DAS28	5,24 [4,46; 5,87]	5,36 [4,8; 6,42]	0,193
SDAI	25,1 [16; 35,1]	29,7 [22,3; 45,5]	0,01
CDAI	21 [15,5; 32,6]	27,5 [18,2; 40,1]	0,023
<i>Изменение (Δ) параметра через 3 мес по сравнению с исходным значением</i>			
ΔЧПС (из 66)	5 [2; 9]	3 [0,5; 7]	0,048
ΔЧБС (из 68)	5,5 [2,8; 12,3]	3 [-1; 8]	0,011
ΔСОЭ, мм/ч	11 [0; 29]	5,5 [-4; 23,3]	0,18
ΔСРБ, мг/л	7,9 [0,65; 26,2]	22 [6,3; 40,2]	0,048
ΔDAS28	1,97 [1,11; 2,97]	0,79 [0,19; 1,82]	0,000
ΔSDAI	14,6 [9,3; 25,1]	10,9 [2,9; 17,7]	0,006
ΔCDAI	12 [8,5; 23,4]	8 [2,5; 16,1]	0,001

Примечание. Выраженность снижения индексов активности и отдельных параметров оценивалась как разница (Δ) между исходными значениями и значениями, зафиксированными на контрольной точке 3 мес; * – тест Манна –Уитни.

Таблица 5 Общая характеристика и результаты «стратегических» исследований фармакотерапии РА

Исследование (число больных)	Критерий ремиссии	Частота ремиссии через 1–2 года, %	Схема лечения	Применение ГК в рамках схемы лечения
TICORA [11] (n=52)	DAS4 <1,6	65	MT+СУЛЬФ+ГХ	Внутрь 7,5 мг + ежемесячно в/с в каждый сустав (суммарно до 120 мг триамсинолона)
CAMERA [12] (n=151)	ЧПС=0, ЧБС ≤3, СОЭ ≤20, ООЗБ ВАШ ≤20	35	MT+ЦсА, затем + другой БПВП	Нет
CIMESTRA [13] (n=160)	DAS28 <2,6	43	MT+ЦсА (ГИБП?)	Ежемесячно в/с в каждый сустав (1 мг/сут)
DREAM [14] (n=389)	DAS28 <2,6	58,1	MT+СУЛЬФ, затем + ГИБП	Внутрь 10 мг/сут (10% больных) + в/с без ограничений
CAMERA2 [15]: (ГК+) (n=117) (ГК-) (n=119)	DAS28 <2,6	72 61	MT+ЦсА, АДА	Внутрь 10 мг + в/с (25%) В/с ГК (36%)
BeSt [16] «Хороший» прогноз: монотерапия (n=100) комбинированная терапия (n=125) «Плохой» прогноз: монотерапия (n=100) комбинированная терапия (n=92)	DAS <1,4	36 36 21 31	MT (СУЛЬФ через 9 мес) MT+ИНФ или MT+ГК (СУЛЬФ через 6 мес, ЦсА через 9 мес)	Да (включая высокие дозы)
РЕМАРКА (n=130)	SDAI <3,3 DAS28 <2,6	38 (ранний РА – 46) 43 (ранний РА – 49)	MT+ГИБП	Нет В/с не более двух суставов за 3 мес

Примечание. ООЗБ – общая оценка заболевания больным, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ЦсА – циклоспорин А, ИНФ – инфликсимаб, в/с – внутрисуставно.

ксированная доза 15 мг/нед) при раннем РА [25]. Через 12 нед частота ремиссии на фоне монотерапии МТ составила 20%, через 24 нед – 29,5%, а через 48 нед – 36,8%, что сопоставимо с полученными данными о частоте ремиссии, которая через 12 нед составила 17%. Эти данные свидетельствуют о том, что эффективность МТ нарастает по мере увеличения продолжительности лечения. Сходные результаты получены другими авторами [26–28]. Например, по данным исследования **EMPIRE** (Etanercept and Methotrexate in Patients to Induce Remission in Early Arthritis), в котором сравнили эффективность комбинированной терапии этанерцептом (ЭТЦ) и МТ и монотерапии МТ у пациентов с очень ранним РА [28], через 2 нед частота развития ремиссии (DAS28 <2,6) имела место только у 9,3% пациентов, получавших монотерапию МТ, и у 38,9% пациентов на комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (p=0,001). Однако через 12 нед частота ремиссии в сравниваемых группах составила 42,3 и 64,8% (p=0,018), через 24 нед – 48,1 и 68,6% (p=0,046), а через 52 нед различия в эффективности в сравниваемых группах нивелировались – 64 и 71,7% (p=0,502). Следует также подчеркнуть, что, по данным фармакологических исследований, для достижения равновесного состояния концентрации длинных цепей полиглутаматов в эритроцитах, ассоциирующихся с максимальным противовоспалительным эффектом подкожной формы МТ, необходимо 6 мес [29]. Таким образом, раннее назначение ГИБП согласно протоколу исследования РЕМАРКА в определенной степени имитирует протоколы многочисленных клинических испытаний, в которых сравнивалась эффективность «индукционной» терапии МТ и ГИБП (или МТ+СУЛЬФ+ГХ) или отсроченного назначения ГИБП, с монотерапией МТ [30–36]. По данным этих исследований, наиболее выраженные различия между группами пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и другими БПВП (а также ГИБП), в пользу комбинированной терапии, имеют место в пер-

вые 6 мес лечения. Этим частично можно объяснить наши данные о том, что у пациентов, ответивших на монотерапию подкожной формой МТ, результаты терапии не уступают и даже превосходят эффективность комбинированной терапии МТ и ГИБП. По нашим данным, в целом по группе клинический эффект согласно протоколу исследования отмечен у 37,7% больных, а в подгруппе пациентов с ранним РА – у 48,6% больных. Таким образом, назначение подкожной формы МТ в высоких дозах представляется наиболее рациональной стратегией терапии активного тяжелого РА (особенно на ранней стадии). При таком подходе роль ГИБП фактически сводится к преодолению лекарственной резистентности к МТ. Важно, что предшествующий опыт применения других форм МТ не влиял на эффективность подкожно вводимого МТ.

Другой особенностью протокола РЕМАРКА является ограничение в назначении ГК. Как видно из табл. 5, в большинстве исследований пациенты получали высокие/умеренные дозы ГК в начале лечения, а затем длительно – поддерживающие дозы ГК, или им во время каждого визита проводились множественные внутрисуставные инъекции с введением пролонгированных ГК. По данным метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, при раннем РА назначение ГК ассоциируется с более высокой частотой ремиссии по крайней мере в краткосрочной перспективе (<2 лет) и торможением деструкции суставов [37], что нашло свое отражение в рекомендациях EULAR [37]. Однако, по нашему мнению, при назначении ГК могут возникать трудно прогнозируемые проблемы (например, ГК-зависимость), необходима активная профилактика глюкокортикоидного остеопороза, что удорожает лечение пациентов [38, 39]. Мы также полагаем, что более высокая эффективность комбинированной терапии ГК и МТ в дебюте РА строго не доказана, поскольку в длительные проспективные исследования было включено недоста-

точное число пациентов, а продолжительность других была очень небольшой. Отсутствуют научно обоснованные данные, касающиеся тактики снижения дозы и отмены ГК [38].

Таким образом, предварительные результаты исследования РЕМАРКА показывают, что стратегия «Лечение до достижения цели» должна использоваться в реальной клинической практике и позволяет добиться впечатляющих результатов. Важным результатом является подтверждение того факта, что активная терапия МТ с быстрой эскалацией дозы до максимально переносимой, особенно при использовании подкожной формы препарата, позволяет выявить группу больных, хорошо отвечающих на монотерапию МТ. Большое значение будут иметь дальнейшие результаты нашего исследования, в котором планируется отмена или снижение дозы ГИБП, а также изучение клинических, лабораторных и инструментальных (ультра-

звуковое исследование, магнитно-резонансная томография) предикторов эффективности моно- или комбинированной терапии и ремиссии.

Прозрачность исследования

Исследование РЕМАРКА является инициативным исследованием ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой под руководством академика РАН Е.Л. Насонова.

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. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
2. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013.]
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al., for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
4. Jurgens MS, Welsing PM, Jacobs JW. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 (Suppl 73):S56–63.
5. Knevel R, Schoels M, Huijzinga 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;9:987–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126748>.
6. 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: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq195>.
7. Pincus T, Castrejon I, Bergman MJ, Yazici Y. Treat-to-target: not as simple as it appears. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 (Suppl 73): S10–20.
8. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, et al. Treat to Target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2014. DOI: 10.1002/art.38323. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38323>.
9. Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? *Rheumatology (Oxford)*. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu156>.
10. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51:117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of phar-
11. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16676-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16676-2).
12. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1443–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.071092>.
13. Hetland ML, Horslev-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; (Suppl 73):S44–9.
14. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a treat-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>.
15. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:329–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004>.
16. Markuse I, de Vries-Bouwstra J, van der Lubbe P, et al. Feasibility of tailored treatment based on risk stratification in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 6:430. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-014-0430-3>.
17. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
18. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
19. Насонова 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. [Nasonova EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general character-

- istics 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>.
20. 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>.
 21. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>.
 22. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(приложение):1–24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: methotrexate place. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(Suppl):1–24. (In Russ.)]
 23. 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>.
 24. 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: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228>.
 25. 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-naive 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>.
 26. Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, et al. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1444–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094524>.
 27. Kavanaugh A, Keystone E, Feng JY, Hooper M. Is a 12-week trial sufficient to evaluate clinical responses to etanercept of methotrexate in early RA? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1201–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep036>.
 28. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204882>.
 29. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effect of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2540–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110481>.
 30. 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>.
 31. 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;53(5):904–13. DOI: [10.1093/rheumatology/key465](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key465).
 32. 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>.
 33. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. 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: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38012>.
 34. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *New Engl J Med*. 2013;369(4):307–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303006>.
 35. 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).
 36. 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).
 37. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T, et al. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 (Suppl 1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.5840>.
 38. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1761–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202021>.
 39. Volkman ER, Rezai S, Tarp S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol*. 2013;40:10. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130019>.

Применение ритуксимаба у больных с системными проявлениями болезни Шегрена

Логвиненко О.А., Васильев В.И., Сафонова Т.Н., Родионова Е.Б., Александрова Е.Н.

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

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

Контакты: Оксана Алексеевна Логвиненко; oksanalogw@yandex.ru

Contact: Oksana Logvinenko; oksanalogw@yandex.ru

Поступила 06.05.14

Данные об эффективности ритуксимаба (РТМ) при системных проявлениях болезни Шегрена (БШ) ограничиваются единичными исследованиями.

Цель — оценить эффективность РТМ у больных с системными проявлениями БШ.

Материал и методы. Терапия РТМ проведена 24 больным с системными проявлениями БШ. Средняя доза индукционного курса РТМ составляла $2 \pm 0,3$ г. У 9 больных была монотерапия РТМ, у 15 — комбинация с циклофосфаном. Полный клинический ответ определялся как отсутствие клинических проявлений, имевшихся до лечения, частичный клинический ответ — как более чем 50% улучшение отдельных признаков или как исчезновение половины имевшихся. Полный иммунологический ответ означал нормализацию изначально низкого уровня С4, исчезновение криоглобулинемии и моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и/или их легких цепей в моче, частичный иммунологический ответ — нормализацию и/или исчезновение более чем половины исходных признаков. Остальные случаи рассматривались как отсутствие ответа на лечение. Рецидивом считалось повторное появление по крайней мере одного признака, имевшегося до лечения, в течение 3 мес наблюдения и более.

Результаты. К 3-му месяцу после терапии РТМ клинический полный и частичный ответ наблюдался в 71,4% (15 из 21) и 19% (4 из 21) случаев соответственно. Полный или частичный иммунологический ответ был получен у 50% (10 из 20) и 25% (5 из 20) пациентов. К 6-му месяцу клинический и иммунологический рецидив был отмечен у 25% (5 из 20) и 33% (6 из 18) больных соответственно. Наблюдалось уменьшение медианы ESSDAI с 8 [7; 10] (медиана [25-й; 75-й перцентили]) до 3 [2; 4] к 3–6-му месяцу ($p < 0,001$). Медиана сывороточной концентрации BAFF у 9 больных после терапии РТМ снизилась с 1,71 [0,66; 2,73] до 0,68 [0,62; 2,58] нг/мл; в норме $< 0,8$ нг/мл.

Выводы. РТМ обладает хорошей эффективностью при лечении системных форм БШ.

Ключевые слова: ритуксимаб; болезнь Шегрена; криоглобулинемический васкулит.

Для ссылки: Логвиненко ОА, Васильев ВИ, Сафонова ТН и др. Применение ритуксимаба у больных с системными проявлениями болезни Шегрена. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):615–623.

USE OF RITUXIMAB IN PATIENTS WITH SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME

Logvinenko O.A., Vasilyev V.I., Safonova T.N., Rodionova E.B., Aleksandrova E.N.

The data on the efficacy of rituximab (RTM) in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome (PSS) are limited by single trials.

Objective: to evaluate the efficacy of RTM in patients with the systemic manifestations of PSS.

Subjects and methods. RTM therapy was performed in 24 patients with the systemic manifestations of PSS. The mean dose of a RTM for induction therapy cycle was 2 ± 0.3 g. Nine patients received RTM monotherapy and 12 were treated with RTM in combination with cyclophosphan. A complete clinical response was defined as complete disappearance of pre-treatment clinical manifestations; a partial one was interpreted as more than 50% improvements in some signs or cessation of half of the existing signs. A complete immunological response implied normalization of a low baseline C4 level, disappearance of cryoglobulinemia and monoclonal immunoglobulins in serum and/or their light chains in urine; a partial one meant normalization or cessation of more than half of the initial signs. The remaining cases were regarded as no treatment response. A recurrence was considered to be the reoccurrence of at least one pre-treatment sign during a 3-month or more follow-up.

Results. At 3 months after RTM therapy, a complete or partial clinical response was observed in 71.4% (15/21) and 19% (4/21) of cases, respectively. A complete or partial immunological response was obtained in 50% (10/20) and 25% (5/20) of the patients, respectively. At 6 months, a clinical and immunological recurrence was noted in 25% (5/20) and 33% (6/18) of the patients, respectively. There was a reduction in median ESSDAI from 8 (7–10) (median, 25th and 75th percentiles) to 3 (2–4) at 3–6 months ($p < 0.001$). After RTM therapy, medium serum BAFF concentrations in 9 patients decreased from 1.71 (0.66–2.73) to 0.68 (0.62–2.58) ng/ml (normal value < 0.8 ng/ml).

Conclusion. RTM shows good efficacy in treating systemic forms of PSS.

Key words: rituximab; primary Sjogren's syndrome; cryoglobulinemic vasculitis.

Reference: Logvinenko OA, Vasilyev VI, Safonova TN, et al. Use of rituximab in patients with systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):615–623.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-615-623>

Системные проявления встречаются у подавляющего большинства пациентов с болезнью Шегрена (БШ), однако далеко не все из них подлежат активному лечению. Обязательной патогенетической терапии требуют такие прогностически неблагоприятные проявления БШ, как криоглобулинемиче-

ский васкулит и гломерулонефрит [1]. Смешанная моноклональная криоглобулинемия, приводящая к развитию гломерулонефрита, пурпуры, язвенно-некротического поражения кожи (часто обширного и длительно не заживающего), облитерирующего эндартериита, вторичного дефицита поликлональных

иммуноглобулинов с увеличением частоты инфекционных осложнений, является показанием к применению интенсивной терапии при БШ.

Эффективность существующих в настоящее время методов лечения системных форм БШ не доказана. И традиционные препараты, такие как глюкокортикоиды (ГК), циклофосфан (ЦФ), и относительно недавно ис-

пользуемый ритуксимаб (РТМ) в контролируемых исследованиях при БШ не изучались. Эффективность оценивается по результатам неконтролируемых исследований, описаниям отдельных случаев из реальной клинической практики.

Публикации по эффективности РТМ при системных проявлениях БШ единичны. Это результаты одного ретроспективного многоцентрового французского исследования и двух национальных регистров аутоиммунных заболеваний, французского и испанского [2–4]. И даже в самом крупном французском регистре, включающем 74 пациента с системными проявлениями БШ, имеется всего 8 больных с криоглобулинемическим васкулитом [4]. Об эффективности РТМ при гломерулонефрите у больных БШ известно еще меньше – описано всего три случая в европейских многоцентровых исследованиях [3, 5].

Настоящее исследование проводилось с целью оценки эффективности терапии РТМ системных проявлений БШ.

Материал и методы

Терапия РТМ проведена 24 больным (23 женщины и один мужчина) с системными проявлениями БШ: 22 больным с васкулитом: криоглобулинемическим (n=21) и без криоглобулинемии (n=1), а также двух с гломерулонефритом. Медиана [25-й; 75-й перцентили] длительности наблюдения составили 30,5 [8; 53,5] мес (табл. 1). Все больные соответствовали отечественным и международным критериям диагноза БШ [6, 7]. Общая активность заболевания определялась индексом ESSDAI (Индекс активности БШ Европейской антиревматической лиги – EULAR) [8]. Диагноз гломерулонефрита во всех случаях верифицировался гистологически (одна биопсия почки оказалась технически неудачной, тип гломерулонефрита определить не удалось) в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У пациентов с клиническими признаками поражения периферической нервной системы наличие и тип полинейропатии подтверждались методом электронейрографии. Смешанная моноклональная криоглобулинемия диагностирована в 18 случаях, смешанная поликлональная криоглобулинемия – в 3. У 5 больных на фоне моноклональной секреции иммуноглобулинов в сыворотке крови и их легких цепей в моче наблюдался вторичный дефицит поликлональных IgG и у одного больного – IgG и IgA.

Иммунологическая диагностика осуществлялась в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Качественное определение криоглобулинов проводилось в капиллярах после инкубации при температуре +4 °С в течение 7 дней. Уровень В-лимфоцитов в периферической крови оценивался методом проточной цитофлуориметрии, уровень ВАFF в сыворотке – с помощью иммуноферментного анализа (коммерческий набор Bender MedSystems, Австрия). Для количественного определения сывороточных иммуноглобулинов использовался метод радиальной иммунодиффузии (лаборатория гуморального иммунитета ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России). Для выявления и типирования моноклональных иммуноглобулинов и/или их легких цепей проводилось иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, включающее электрофорез в геле агарозы сыворотки крови и концентрированной

Таблица 1 Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы*	57,9±11,2
Длительность БШ, годы**	10,7 [7; 22]
ESSDAI**	8 [7; 10]
Сиалометрия, мл*	0±0,8
Тест Ширмера, мм**	OD 4 [2; 12], OS 5 [2; 10]
Время разрыва «сухих пятен» на роговице, с*	7,9±3,4
Увеличение ОУЖ, п (%)	5 (21,7)
Увеличение слезных желез, п (%)	2 (8,7)
Артриты, п (%)	2 (8,7)
Кожный васкулит, п (%)	22 (91,7)
В том числе:	
– криоглобулинемическая пурпура	18 (75)
– пурпура	1 (4,3)
– язвенно-некротическое поражение	2 (8,7)
– эритематозно-сквамозное поражение	1 (4,3)
Гломерулонефрит, п (%)	11 (47,8)
В том числе:	
– мезангиопролиферативный	1 (4,3)
– очаговый мембранопролиферативный	5 (21,7)
– диффузный мембранопролиферативный	4 (17,4)
– неуточненный	1 (4,3)
Полинейропатия, п (%)	13 (54,2)
В том числе:	
– сенсорная	4 (17,4)
– сенсорно-моторная	8 (33,3)
– моторная	1 (4,3)
Лейкопения, п (%)	8 (34,8)
СОЭ, мм/ч**	17 [15; 36]
Гамма-глобулины, % (норма 8,5–15,1)**	15 [11; 19]
РФ, МЕ/мл (норма <15)**	143 [81; 701]
АНФ (Her2, ≥1/160), п (%)	23 (95,8)
Анти-Ro- и анти-La-антитела, п (%)	11/23 [#] (47,8)
Анти-Ro-антитела, п (%)	9/23 [#] (39,1)
Низкий уровень С4, п (%)	11/18 [#] (61,1)
Криоглобулины, п (%)	21 (87,5)
Моноклональные иммуноглобулины в сыворотке крови/моче, п (%)	18 (75)
Уровень иммуноглобулинов, МЕ/мл**:	[Mκ+BJκ-9, Mκ-9]
– IgG (норма 95–235)	145 [87; 213]
– IgA (норма 55–250)	244 [130; 307]
– IgM (норма 60–405)	280 [119; 504]
Дефицит поликлональных иммуноглобулинов, п (%)	6 (26,1)
Лимфоциты в крови, %**:	
CD19+ В-лимфоциты (норма 6–19)	4,7[2,1; 13,6]
CD3+ Т-лимфоциты (норма 55–83)	77,5 [69,4; 86,1]
CD8+ Т-лимфоциты (норма 10–39)	41,9 [27,7; 46,7]
CD4+ Т-лимфоциты (норма 28–57)	35,1 [26,5; 47,6]

Примечание. * – M±m; ** – Me [25-й; 75-й перцентили]; # – число обследованных больных. РФ – ревматоидный фактор, АНФ – антинуклеарный фактор.

мочи с последующей денситометрией электрофорограмм, иммунофиксацию с моноспецифическими антисыворотками к тяжелым и легким цепям иммуноглобулинов (лаборатория гуморального иммунитета ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России).

РТМ назначался по 500 мг внутривенно капельно еженедельно или один раз в 2 нед в комбинации с 1000 мг ЦФ, который вводился внутривенно капельно на следующий день после каждой инфузии РТМ. Премедикация проводилась 500 мг метипреда внутривенно капельно. Средняя доза индукционного курса РТМ составляла $2 \pm 0,3$ г. У 9 больных была проведена монотерапия РТМ, у 15 – в комбинации с ЦФ. Медиана курсовой дозы ЦФ составила 4 [2; 4]. При обострении заболевания повторные курсы РТМ, с медианой интервала после индукционного курса 12,9 [6; 14] мес, проводились 5 больным (один курс – троим, два курса – одному, три курса – одному). 18 из 24 пациентов наблюдались более 6 мес после индукционного курса РТМ (медиана длительности наблюдения 38,5 [24; 60] мес). Больные получали следующее лечение: поддерживающую терапию РТМ (семеро, в том числе повторные курсы РТМ – двое), поддерживающую терапию ЦФ (10 больных, в том числе повторные курсы РТМ – двое), повторный курс РТМ ($n=1$).

До назначения РТМ предшествующее лечение получали 54,2% (13 из 24) больных: цитостатические препараты (ЦФ – 5 пациентов, лейкеран – 4, флударабин – 1), ГК (преднизолон 40 мг/сут – 1 больной). Семи пациентам проводилась интенсивная терапия (плазмаферез и пульс-терапия ГК и ЦФ), 5 из них – на фоне приема цитостатических препаратов. Медиана длительности цитостатического лечения составила 5 [4; 15] лет. У 4 больных цитостатические препараты пришлось отменить из-за неблагоприятных реакций: панцитопения ($n=1$), тромбоцитопения ($n=1$), лейкопения ($n=1$), гепатотоксичность ($n=1$). Предшествующее лечение у 12 больных с криоглобулинемическим васкулитом не было эффективным: продолжала рецидивировать пурпура, сохранялись криоглобулинемия и моноклональная секреция иммуноглобулинов в сыворотке крови. Только одна пациентка на фоне лечения флударабином имела полную клинико-лабораторную ремиссию в течение 2 лет.

Ответ на терапию оценивался через 3, 6, 12 мес после окончания индукционного курса РТМ, а также в конце наблюдения. Клинический ответ на лечение оценивали по основным признакам: кожный васкулит (уменьшение/исчезновение пурпуры и язв), гломерулонефрит (уменьшение/исчезновение эритроцитурии, суточной протеинурии). Клинический полный ответ (ПО) определялся как отсутствие клинических проявлений, имевшихся до лечения, клинический частичный ответ (ЧО) – как более чем 50% улучшение отдельных признаков или как исчезновение половины имевшихся. Сохраняющаяся после лечения сенсорная или сенсорно-моторная полинейропатия, клинически проявляющаяся парестезиями, не доставляющими существенного беспокойства больным, не исключала достижения ПО. Такие случаи рассматривались как «практически полный» клинический ответ. Иммунологический ПО означал нормализацию изначально низкого уровня С4, исчезновение криоглобулинемии и моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и/или их легких цепей в моче, иммунологический ЧО – нормализацию и/или исчезновение более чем половины исходных признаков. Ос-

тальные случаи рассматривались как отсутствие ответа на лечение (нет ответа – НО). Рецидивом считалось повторное появление по крайней мере одного признака, имевшегося до лечения, в течение 3 мес наблюдения и более.

Под полной ремиссией подразумевалось отсутствие клинико-иммунологических признаков активности заболевания в течение 3 мес и более на фоне поддерживающей терапии (ЦФ, РТМ) или без нее, с индексом ESSDAI, равным 0, под «практически полной» ремиссией – сохраняющаяся только полинейропатия, с индексом ESSDAI ≤ 2 баллов. Частичная ремиссия определялась как частичная клинико-иммунологическая активность заболевания в течение 3 мес и более (наличие клинического и/или иммунологического ЧО или клинического ПО и иммунологического НО/рецидива), со снижением индекса ESSDAI более чем на 3 балла.

Статистический анализ. Использованы методы описательной статистики, непараметрические методы сравнения двух зависимых и независимых групп (критерии Уилкоксона и Манна–Уитни), сравнение относительных частот внутри одной группы и в двух группах (использовался одно- и двусторонний критерий статистической значимости). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Анализ данных выполнен с помощью программы Statistica 8.0.

Результаты

Кожный васкулит ($n=22$). К 3-му месяцу после индукционного курса РТМ у всех (100%) больных исчезли кожные проявления васкулита. К 6-му месяцу клинический ПО сохранялся у 63,2% (12 из 19) больных, из которых 41,7% получали монотерапию РТМ и 58,3% – комбинированную терапию РТМ и ЦФ. Рецидив криоглобулинемической пурпуры наблюдался у 36,8% (7 из 19), причем у 2 из них – с образованием язв. Моно- и комбинированная терапия РТМ с ЦФ проводилась у 42,9 и 44,4% больных, имеющих рецидив, соответственно. Таким образом, результаты индукционного курса монотерапии РТМ и комбинированной терапии РТМ и ЦФ у больных с кожными проявлениями васкулита существенно не различались.

Повторные курсы РТМ (1–3 курса) проведены 4 больным с криоглобулинемической пурпурой, у всех был получен ПО к 3–6-му месяцу наблюдения, однако в дальнейшем, на 10-м и 12-м месяцах, отмечался рецидив на фоне поддерживающей терапии ЦФ.

Гломерулонефрит ($n=11$). Ответ на терапию РТМ у больных БШ, имеющих гломерулонефрит, отражен в табл. 2. Типы гломерулонефрита у пролеченных больных были следующими: мезангиопролиферативный (№4), очаговый мембранопротеративный (№1, 5, 7, 9, 10), диффузный мембранопротеративный (№2, 3, 8, 11), неуточненный (№6). Медиана длительности гломерулонефрита составляла 12 [5; 24] мес. Нефротический синдром был у двух больных (№3 и 5), хроническая почечная недостаточность – в двух случаях (№2 и 5). У больной №5 был достигнут ПО с регрессом хронической почечной недостаточности (ХПН), у больной №2 к концу наблюдения при ПО сохранялись признаки ХПН (сывороточный креатинин 129 мкмоль/л). У больной №3, имевшей диффузный мембранопротеративный гломерулонефрит, комбинированная терапия РТМ и ЦФ была неэффективной. Наблюдалось прогрессирование (суточная протеинурия выросла с 3,6 до 9 г, эритроцитурия – с 26 700 до 33 500 в 1 мл,

Таблица 2 Динамика гломерулонефрита у больных БШ на фоне терапии РТМ

Пациент, № п/п	Первый курс	3-й месяц	6-й месяц	Конец наблюдения	Терапия после индукционного курса	Длительность наблюдения, мес
1	РТМ 2 г + ЦФ 2 г	ЧО	ПО	ПО	Второй курс РТМ 2 г	24
2	РТМ 2 г + ЦФ 3 г	НО	НО	ПО	ЦФ+селлсепт	38
3	РТМ 2,5 г + ЦФ 2,6 г	НО	–	–	–	1
4	РТМ 2 г + ЦФ 1 г	–	ПО	ПО	РТМ поддержка (суммарно 2 г)	48
5	РТМ 2 г + ЦФ 5 г	ЧО	ПО	ПО	ЦФ	39
6	РТМ 1 г + ЦФ 1 г	ПО	Рецидив	ПО	Второй курс РТМ 1 г + ЦФ 2 г, третий курс – РТМ 0,5 г + ЦФ 1 г, четвертый курс – РТМ 1 г, затем РТМ поддержка (суммарно 2 г)	74
7	РТМ 2 г + ЦФ 4 г	ПО	Рецидив	–	ЦФ	6
8	РТМ 2,5 г + ЦФ 4 г	ПО	ПО	ПО	ЦФ	59
9	РТМ 2 г + ЦФ 4 г	–	–	ЧО	ЦФ	22
10	РТМ 2 г + ЦФ 1 г	НО	ЧО	ЧО	Селлсепт	24
11	РТМ 2 г + ЦФ 4 г	ПО	ПО, рецидив через 16 мес	ПО	ЦФ, второй курс РТМ 2 г + ЦФ 4 г	30
Итого:						
ПО		4/9 (44,4%)	5/9 (55,6%)	7/9 (77,8%)		
ЧО		2/9 (22,2%)	1/9 (11,1%)	2/9 (22,2%)		
НО		3/9 (33,3%)	1/9 (11,1%)	–		
Рецидив		–	2/9 (22,2%)	–		

цилиндрурия с 2 до 35 в 1 мл) с летальным исходом. Длительность течения гломерулонефрита у этой больной с БШ с поликлональным криоглобулинемическим васкулитом составляла 156 мес, за период болезни дважды отмечалось обострение, которое удавалось полностью купировать с помощью ГК и ЦФ. При настоящем рецидиве терапия РТМ в суммарной дозе 2,5 г, ЦФ 2,6 г и метипредом 20 г внутривенно капельно оказалась безуспешной, и больная погибла от осложнений заболевания и лечения (анасарка, панцитопения, двусторонняя пневмония, псевдомембранозный колит, глюкокортикоидный сахарный диабет). У больной №11 рецидив гломерулонефрита произошел через 16 мес после первого курса на фоне поддерживающей терапии ЦФ, в связи с чем проводился повторный курс РТМ и ЦФ и к концу наблюдения был достигнут ПО. Медиана длительности наблюдения 9 больных, наблюдавшихся >6 мес, составила 30 [22; 48] мес. У 2 из 4 больных, которые к 6–16-му месяцу после первого курса не имели ответа (n=1), имели ЧО (n=1) или рецидив (n=2), при проведении повторных курсов РТМ и ЦФ был достигнут ПО.

В табл. 3 суммирована клиническая эффективность терапии РТМ у больных БШ. К 6-му месяцу наблюдения более половины больных с васкулитом и гломерулонефритом имели ПО (61,1 и 55,6% соответственно). Клинический ответ индукционного и повторного курсов РТМ был подобным.

Изменение активности БШ по индексу ESSDAI и лабораторных параметров на фоне терапии РТМ представлено в табл. 4. Значимое уменьшение активности БШ по ESSDAI в сравнении с исходным значением отмечено к 3–6-му месяцу после индукционного курса РТМ, а также к концу наблюдения (p<0,001; рис. 1). Динамика ESSDAI на фоне монотерапии РТМ и комбинированной терапии РТМ и ЦФ существенно не различалась.

В результате лечения значительно снизилась концентрация РФ. Достигнутое к 3–6-му месяцу значимое уменьшение количества гамма-глобулинов (от исходно нормального уровня) и иммуноглобулинов всех классов сохранялось до конца наблюдения, причем медианы уровней как гамма-глобулинов, так и иммуноглобулинов после лечения не опускались ниже нормальных значений. На фоне лечения содержание антиядерных антител к Ro и La существенно не менялось. После первого курса РТМ низкий уровень С4 сохранялся, однако он нормализовался к концу наблюдения. До терапии относительное количество В-лимфоцитов в периферической крови у больных БШ было снижено, соотношение Т-клеток – не изменено. В-лимфоциты в периферической крови не определялись в течение 3 мес, появлялись к 6-му месяцу и восстанавливались к 12-му месяцу после лечения РТМ. Количество CD3-, CD4-, CD8-позитивных клеток на фоне терапии не изменялось.

Таблица 3 Клиническая эффективность терапии РТМ у больных БШ, n (%)

Признак	Через 3 мес	Через 6 мес	Конец наблюдения
Кожный васкулит (n=22):			
ПО	21 (100)	12 из 19 (63,2)	19 из 22 (86,4)
рецидив		7 из 19 (36,8)	3 из 22 (13,6)
Гломерулонефрит (n=11):			
ПО	4 из 9 (44,4)	5 из 9 (55,6)	7 из 11 (63,6)
ЧО	2 из 9 (22,2)	1 из 9 (11,1)	3 из 11 (27,3)
НО	3 из 9 (33,3)	1 из 9 (11,1)	1 из 11 (9,1)
рецидив	–	2 из 9 (22,2)	–

Таблица 4 Динамика активности БШ и лабораторных признаков на фоне терапии РТМ

Признак	До лечения (n=24)	Через 3 мес (n=21)*	Через 6 мес (n=20)	Через 12 мес (n=7)	Конец наблюдения (n=24)
ESSDAI	8 [7; 10]	3 [2; 4]	3 [2; 5]	2 [2; 5]	2 [2; 4,5]
РФ, МЕ/мл (норма <15)	139 [63; 621]	33 [16; 106]	63 [9; 132]	22 [11; 41]	23 [9; 191]
Анти-Ro, Ед/мл (норма <25)	200 [63; 200]	200 [41; 200]	200 [187; 200]	200 [200; 200]	200 [126; 200]
Анти-La, Ед/мл (норма <25)	21 [7,2; 153]	16 [4,4; 181]	17,1 [4,3; 92]	40 [7,5; 100]	40 [4,8; 165]
С4, г/л (норма 0,1–0,4)	0,06 [0,03; 0,1]	0,06 [0,05; 0,11]	0,08 [0,04; 0,2]	0,12 [0,01; 0,02]	0,18 [0,02; 0,19]
Гамма-глобулины, % (норма 8,5–15,1)	14,8 [10,7; 18,8]	11,1 [9,5; 13,4]	11,7 [9,1; 15]	12,4 [11,6; 16]	11,8 [9,1; 14,7]
IgG, МЕ/мл (норма 95–235)	145 [96; 208]	113 [74; 168]	119 [86; 146]	135 [86; 204]	110 [90; 135]
IgA, МЕ/мл (норма 55–250)	215 [122; 287]	148 [79; 241]	183 [73; 225]	164 [93; 209]	128 [93; 209]
IgM, МЕ/мл (норма 60–405)	292 [167; 460]	153 [50; 220]	213 [79; 273]	102 [38; 250]	139 [83; 262]
CD3+ клетки, % (норма 55–83)	77,5 [69,4; 86,1]	82,5 [79,3; 89,5]	84,2 [78,5; 85,9]	85,8 [77,4; 88,9]	85,6 [75,4; 87,4]
CD8+ клетки, % (норма 10–39)	41,9 [27,7; 46,7]	42,9 [30,8; 52,3]	43,1 [37,8; 50,3]	49,7 [48,3; 53,5]	37,4 [27,3; 49,2]
CD4+ клетки, % (норма 28–57)	35,1 [26,5; 47,6]	37,7 [29,9; 55,4]	38,5 [27; 44,1]	34,4 [24,4; 38,8]	44,1 [24,4; 47,1]
CD19+ клетки, % (норма 6–19)	4,7 [2,1; 13,6]	0 [0; 0,1]	1 [0; 3,3]	5,9 [1,7; 7]	1,3 [0,1; 7]
Криоглобулины, п (%)	21 (100)	5/19* (26,3)	8/17* (47,1)	3/6* (50)	5/16* (31,3)
Моноклональные иммуноглобулины, п (%)	18 (100)	7/17* (41,2)	11/15* (73,3)	3/6* (50)	5/14* (35,7)
Дефицит поликлональных иммуноглобулинов, п (%)	6/24* (25)	11/21* (52,4)	8/20* (40)	3/7* (42,9)	7/19* (36,8)

Примечание. * – количество оцененных пациентов. Данные в таблице представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей], если не указано иное.

К 3-му месяцу после курса РТМ криоглобулины и моноклональные иммуноглобулины исчезали у 73,6 и 58,8% больных соответственно, при этом к 6-му месяцу наблюдения рецидив криоглобулинемии возникал в 20,7% и моноклональной секреции иммуноглобулинов – в 32,1% случаев (p=0,039). К концу наблюдения 68,7% пациентов не имели криоглобулинемии и 64,3% – моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови.

До лечения дефицит поликлональных иммуноглобулинов выявлен у 1/4 больных, через 3 мес после лечения РТМ он отмечался у половины пациентов (p=0,033). К 6-му месяцу и концу наблюдения число больных, имеющих недостаточные уровни поликлональных иммуноглобулинов, было несколько больше исходного (40 и 36,8% соответственно), однако эти различия недостоверны. На рис. 2 отражена динамика изначально дефицитных уровней IgG после индукционного курса РТМ у 5 больных БШ (шестая пациентка, имеющая дефицит IgG до начала терапии, погибла сразу после курса РТМ в связи с неэффективностью лечения). На фоне терапии РТМ отмечалась тенденция к нарастанию уровня IgG, однако эта динамика не достигала статистической достоверности.

Повторные курсы РТМ были проведены 5 больным. Динамика индекса ESSDAI и лабораторных параметров после индукционного и повторного курсов существенно не различалась. Медиана ESSDAI снижалась с 8 [5; 8] до 2 [2; 4], медиана уровня гамма-глобулинов – с 11,6 [9,4; 14,7] до 8,3 [7,8; 9,5] % и медиана РФ – с 164 [66; 204] до 107 [97; 200] МЕ/мл. Содержание IgG и IgA не менялось, уровень С4 оставался низким. Фиксировалась деплеция В-лимфоцитов. После повторного курса РТМ криоглобулины и моноклональные иммуноглобулины не определялись у 40% (2 из 5) больных, дефицит поликлональных иммуноглобулинов сохранялся у двух и вновь появлялся у одного больного.

К 3-му месяцу после индукционного курса РТМ клинический ПО достигнут у 71,4% больных, у 47,6% из них эффект расценивался как «практически полный» –

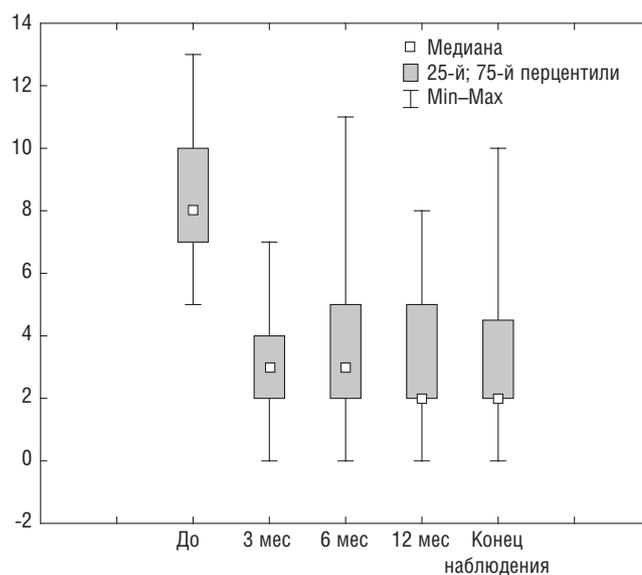


Рис. 1. Динамика ESSDAI на фоне лечения РТМ у больных с системными проявлениями БШ

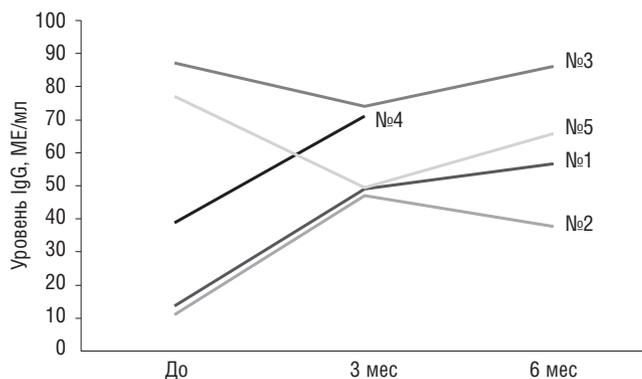


Рис. 2. Динамика изначально дефицитных уровней IgG после курса РТМ у 5 больных (№1–5). Норма IgG 95–235 МЕ/мл

Таблица 5 Клиническая и иммунологическая эффективность РТМ у больных с системными проявлениями БШ, n (%)

Ответ	3 мес наблюдения		6 мес наблюдения		Конец наблюдения	
	клинически	иммунологически	клинически	иммунологически	клинически	иммунологически
ПО	5 (23,8)	10 (50)	5 (25)	5 (27,8)	6 (25)	10 (45,5)
Практически ПО*	10 (47,6)	–	7 (35)	–	11 (45,8)	–
ЧО	4 (19)	5 (25)	2 (10)	2 (11,1)	2 (8,3)	4 (18,2)
НО	2 (9,5)	5 (25)	1 (5)	5 (27,8)	2 (8,3)	6 (27,3)
Рецидив	–	–	5 (25)	6 (33,3)	3 (12,5)	2 (9,1)

Примечание. * – «практически полный» клинический ответ – наличие только сенсорной или сенсорно-моторной полинейропатии, клинически проявляющейся парестезиями, не доставляющими существенного беспокойства больным.

наличие только сенсорной или сенсорно-моторной полинейропатии, клинически проявляющейся парестезиями, не доставляющими существенного беспокойства больным (табл. 5). Был один летальный исход из-за отсутствия эффективности лечения. К 6-му месяцу рецидив клинической симптоматики наблюдался у 1/4 пациентов, а к концу наблюдения частота клинического ПО, включая «практически полный» ответ, составляла 70,8%. Иммунологический ПО к 3-му месяцу после индукционного курса РТМ отмечался у половины пациентов, к 6-му месяцу у 1/3 был рецидив (появление криоглобулинемии и/или моноклональных иммуноглобулинов, снижение уровня С4), а к концу наблюдения иммунологический ПО был достигнут в 45,5% случаев.

Относительно всего заболевания в целом, полная и «практически полная» ремиссия к 3-му месяцу наблюдения после индукционного курса РТМ была достигнута у 42,9% больных, а к концу наблюдения – у 45,9% (табл. 6). Медиана длительности ремиссии составляла 33 [13; 48] мес. Частота полной и частичной ремиссии была 90,5% к 3-му месяцу и 79,2% к концу наблюдения. Медиана длительности ремиссии – 22 [13; 40] мес.

После индукционного курса РТМ полная ремиссия наблюдалась у 9 из 21 (42,9%) больного с криоглобулинемическим васкулитом. У 6 из них она была «практически полной». Частичная ремиссия достигнута у 10 (47,6%), и в 2 (9,5%) случаях ответ отсутствовал. К концу наблюдения частота полной ремиссии осталась прежней; медиана длительности ремиссии – 33 [13; 48] мес. В 3 (14,3%) случаях развился рецидив криоглобулинемического васкулита.

Сывороточный уровень ВАFF оценивался у 9 пациентов. Медиана концентрации ВАFF до лечения была 1,71 [0,66; 2,73] нг/мл, через 3 мес после индукционного курса РТМ – 0,68 [0,62; 2,58] нг/мл (норма < 0,8 нг/мл). Пять из 9 пациентов имели высокий исходный уровень ВАFF. Медиана уровня ВАFF до лечения у них составляла 2,73 [2,66; 2,74] нг/мл, через 3 мес после лечения – 0,76 [0,68; 2,58] нг/мл. Во второй группе пациентов уровень ВАFF остался низким: его медиана до введения РТМ – 0,64

[0,32; 0,73] нг/мл, через 3 мес после введения – 0,65 [0,62; 1,82] нг/мл (рис. 3).

Неблагоприятные реакции. Мягкие инфузионные реакции были у 2 больных, обострение криоглобулинемической пурпуры на 3–4-й день после инфузии РТМ – у 2, панцитопения – у 1, пневмония – у 3, бронхит – у 1, острое респираторное заболевание – у 1, пневмония, herpes labialis, панцитопения – у 1. Цитопении (8,3%; 2 из 24) и инфекционные осложнения (25%; 6 из 24) наблюдались только у больных, леченных РТМ в комбинации с ЦФ.

Сравнительная характеристика пациентов с инфекционными осложнениями и без таковых после индукционного курса РТМ показана в табл. 7. Комбинированную терапию РТМ и ЦФ получали все 6 пациентов с инфекциями, а также 9 пациентов без инфекций. Пациенты с инфекциями и без них получили одинаковые курсовые дозы РТМ и ЦФ. Однако больные с инфекциями имели более низкий уровень гамма-глобулинов и IgG после индукционного курса РТМ и ЦФ. Уровень IgG был меньше нижней границы нормы (74 МЕ/мл). При наличии дефицита IgG вероятность развития инфекционных осложнений в 1,7 раза выше, чем при его отсутствии.

Обсуждение

На сегодняшний день для лечения системных проявлений БШ используются ГК, цитостатические препараты (в основном ЦФ) и в последние годы – РТМ. Основанием для их применения являются результаты неконтролируемых исследований, клинических наблюдений, мнение экспертов (уровень доказательности С и D). Контролируемые исследования отсутствуют. Это обусловлено прежде всего невысокой частотой развития системных проявлений, требующих активного лечения. Например, частота криоглобулинемического васкулита при БШ колеблется, по разным данным, от 4 до 16%, а частота гломерулонефрита составляет 2–3,6% [9–12]. Это существенно затрудняет набор однородной группы пациентов для проведения рандомизированных контролируемых ис-

Таблица 6 Эффективность РТМ у больных с системными проявлениями БШ, n (%)

Ответ	3 мес наблюдения	6 мес наблюдения	Конец наблюдения
Полная ремиссия	3 (14,3)	2 (10)	4 (16,7)
«Практически полная» ремиссия	6 (28,6)	3 (15)	7 (29,2)
Частичная ремиссия	10 (47,6)	9 (45)	8 (33,3)
Нет ответа	2 (9,5)	1 (5)	2 (8,3)
Рецидив	–	5 (25)	3 (12,5)

следований. Даже в создаваемых национальных регистрах, где аккумулируется большое количество пациентов, не удастся собрать достаточное число больных с однородными системными проявлениями БШ. Так, максимальное количество пациентов с БШ, получавших РТМ, имеется во французском регистре – 78 человек [4]. Однако криоглобулинемический васкулит был всего у 8 (10%) из них, а имеющееся у 6 (7,7%) пациентов поражение почек представлено интерстициальным нефритом и канальцевым ацидозом. В настоящее время мы имеем самое крупное проспективное исследование 24 больных с системными проявлениями БШ, получавших РТМ в одном центре. При этом нам удалось собрать и пролечить РТМ наибольшее из всех имеющихся исследований [3, 4, 13] количество больных с васкулитом – криоглобулинемическим (n=21), без криоглобулинемии (n=1), а также с гломерулонефритом (n=11).

Проблема разработки терапии системных проявлений БШ заключается также в отсутствии критериев оценки эффективности. Об эффективности РТМ судят либо на основании мнения врачей реальной клинической практики, как это делается в национальных регистрах, либо принимаются условные критерии оценки. Так, В. Tergier и соавт. [5] оценивали клинический и иммунологический ответ криоглобулинемического васкулита на терапию РТМ, экстраполируя определения ПО и ЧО, используемые для оценки ассоциированного с вирусом гепатита С (HCV) васкулита. В нашем исследовании также была предпринята попытка оценить эффективность терапии РТМ системных проявлений БШ по аналогии с оценкой HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита [5]. Использовались понятия полного, частичного клинического и иммунологического ответа, отсутствия ответа и рецидива. Необходимость введения понятия «практически полный» клинический ответ обусловлена сохраняющимися у больных необратимыми изменениями, представленными полинейропатией, не имеющей клинического значения [14]. Кроме того, при оценке эффективности лечения заболевания в целом учитывалось наличие полной и частичной ремиссии.

Не так давно для оценки эффективности лечения БШ начали использовать индекс ESSDAI, отражающий активность системных проявлений. Результаты нескольких опубликованных исследований свидетельствуют об уменьшении активности БШ по ESSDAI на фоне терапии

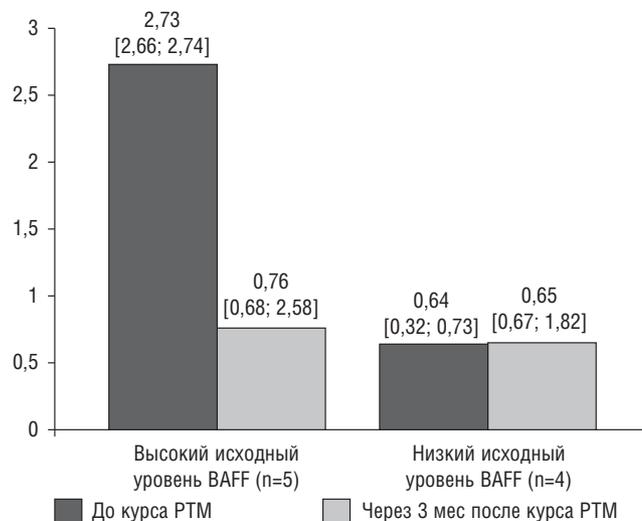


Рис. 3. Динамика сывороточного уровня BAFF после индукционного курса РТМ у больных с исходно высоким и низким уровнями BAFF

РТМ [4, 13, 15]. Мы также можем подтвердить, что индекс ESSDAI действительно отражает изменение активности БШ при лечении РТМ. Так, медиана ESSDAI значительно снизилась: с 8 до 3 баллов – после индукционного курса РТМ. Интересно, что динамика ESSDAI после монотерапии РТМ и комбинированной терапии РТМ и ЦФ существенно не различалась.

Со времени первого опыта применения РТМ при БШ прошло более десяти лет. Тем не менее на сегодняшний день опубликованы результаты всего трех европейских работ по оценке эффективности РТМ при системных проявлениях БШ: французского ретроспективного многоцентрового исследования (n=16), испанского регистра (n=15) и французского регистра (n=74) [2, 3, 13]. И еще в двух проспективных исследованиях, включавших в общей сложности 47 больных, оценивалась эффективность РТМ по индексу ESSDAI [13, 15]. РТМ был эффективен у 60–82% больных с системными проявлениями БШ в целом и у 63% пациентов с криоглобулинемическим васкулитом [2, 4]. При этом частота клинического ПО у последних достигала 100%, иммунологического – 50% [5]. По нашему опыту, клиническое улучшение при назначении РТМ от-

Таблица 7 Сравнительная характеристика пациентов с инфекционными осложнениями и без них после индукционного курса РТМ

Показатель	Инфекции есть (n=6)	Инфекций нет (n=18)
Курсовая доза РТМ, г	2 [2; 2,5]	2 [2; 2]
Курсовая доза ЦФ, г	3,5 [2,6; 4]	4 [1,5; 4,5]
Гамма-глобулины, % (норма 8,5–15,1):		
– до индукционного курса	11,4 [7,3; 13,4]	15,5 [13; 19]
– после индукционного курса	8,7 [7,3; 11,9]	11,6 [9,7; 13,4]
IgG, МЕ/мл (норма 95–235):		
– до индукционного курса	108 [49; 145]	166 [107; 213]
– после индукционного курса	74 [49; 120]	117 [74; 168]
Дефицитный уровень IgG, п (%):		
– до индукционного курса	3 (50)	3 (16,7)
– после индукционного курса	3 (50)	6 (33,3)

Примечание. Данные представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иное.

мечалось у 91% больных БШ с криоглобулинемическим васкулитом и гломерулонефритом, включая 71% пациентов с клиническим ПО, и иммунологическое улучшение – у 75% больных, в 50% случаев – с ПО.

Такие проявления БШ, как интерстициальный нефрит, пневмонит, канальцевый ацидоз, персистирующий гепатит, могут длительное время протекать латентно и не требовать активного лечения. Васкулит относится к тем системным проявлениям БШ, необходимость терапии которых обсуждению не подлежит [1]. Добиться ремиссии васкулита, обусловленного смешанной моноклональной криоглобулинемией, не удается даже на длительной, порой интенсивной, терапии ГК и ЦФ. А при использовании РТМ полная и «практически полная» ремиссия была достигнута у 43% больных после индукционного курса и сохранялась до конца наблюдения (на поддерживающей терапии РТМ или ЦФ). Таким образом, РТМ не только индуцирует ремиссию криоглобулинемического васкулита при БШ, но и позволяет сохранить ее в течение длительного времени.

Данные литературы об эффективности РТМ при гломерулонефрите у больных БШ практически отсутствуют. Упомянуты два случая гломерулонефрита с клиническим ПО на монотерапии РТМ во французском регистре и один случай неэффективности терапии РТМ в испанском регистре [3, 5], причем ни клиническая, ни морфологическая характеристика гломерулонефрита не описана. Поэтому пролеченные нами 11 случаев гломерулонефрита при БШ представляют собой самый большой клинический опыт на сегодняшний день. После индукционного комбинированного курса РТМ и ЦФ ПО достигнут у 55,6% больных, а к концу наблюдения – у 77,8% (причем двое из этих пациентов получали повторные курсы РТМ и ЦФ при рецидиве гломерулонефрита).

Международный опыт применения РТМ у больных с криоглобулинемическим васкулитом при БШ ограничен и складывается из наблюдений реальной клинической практики в многоцентровых исследованиях, сведения о типе криоглобулинемии практически отсутствуют [2, 4, 5]. Лишь в публикации R. Serog и соавт. [2], обобщающей ретроспективные результаты лечения РТМ больных БШ из 6 французских центров, указан тип криоглобулинемии. Пять пациентов имели смешанную моноклональную криоглобулинемию, четыре из них наблюдались в динамике, РТМ был эффективен [2]. Мы же имеем в одном центре 18 больных БШ со смешанной моноклональной криоглобулинемией. После индукционного курса РТМ криоглобулины исчезли у 73,6% из них, моноклональные иммуноглобулины – у 58,8%, и этот результат удалось сохранить до конца наблюдения.

После терапии РТМ статистически значимо уменьшились уровни гамма-глобулинов и иммуноглобулинов всех классов, причем медианы этих показателей не опускались ниже нормальных значений. У части пациентов (25%) с моноклональной секрецией иммуноглобулинов в сыворотке крови мы начинали лечение РТМ при наличии вторичного дефицита поликлональных иммуноглобулинов. После индукционного курса РТМ число больных с дефицитным уровнем иммуноглобулинов увеличилось вдвое и затем несколько уменьшилось, не достигая исходного, к концу наблюдения (36,7%). Дефицит IgG, имевшийся у пациентов при исходном обследовании, на фоне терапии РТМ не усугублялся, и даже отмечалась

тенденция к нарастанию их концентрации. Тем не менее недостаточное содержание IgG повышает вероятность развития инфекционных осложнений у больных с системными проявлениями БШ. При наличии дефицита IgG вероятность развития инфекций была в 1,7 раза выше, чем без него. Возникновение инфекционных осложнений было ассоциировано с комбинированной терапией РТМ и ЦФ. Самыми тяжелыми из них были пневмонии: 4 случая, которые наблюдались при проведении индукционного курса РТМ и ЦФ в стационаре. Назначалась антибиотикотерапия, лечение РТМ не прекращалось, внутривенный иммуноглобулин не использовался. Частота гипогаммаглобулинемии после первого курса РТМ во французском регистре составила 18% (4 случая из 22), у половины из этих пациентов развились инфекционные осложнения, тем не менее в дальнейшем они получали повторные курсы РТМ при сопутствующем введении внутривенного иммуноглобулина [4].

В нашем исследовании сывороточный уровень ВАФФ определялся всего у 9 пациентов с системными проявлениями БШ, в зарубежных работах количество пациентов, у которых оценивался уровень ВАФФ, составляет от 4 до 19 [2, 13, 16]. Медиана концентрации ВАФФ до лечения была повышенной, что согласуется с данными литературы [2, 16]. Считается, что лечение РТМ сопровождается увеличением сывороточного уровня ВАФФ [2, 17], однако у пациентов с изначально высоким уровнем ВАФФ мы наблюдали его снижение. В то же время изначально низкий уровень ВАФФ на фоне лечения существенно не менялся. Аналогичные результаты получили J. Pers и соавт. [16]. Известно, что ВАФФ в слюнных железах больных БШ продуцируется не только В-клетками, но и Т-лимфоцитами и протоковыми эпителиальными клетками [18]. И этим некоторые авторы объясняют отсутствие динамики экспрессии ВАФФ в слюнных железах после лечения РТМ [13, 19].

Подводя итоги настоящего исследования, можно заключить, что РТМ обладает хорошей эффективностью и безопасностью при лечении системных форм БШ. Для выделения группы пациентов с высоким риском инфекционных осложнений на фоне терапии РТМ следует контролировать в динамике уровень иммуноглобулинов.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №337, 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

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования. 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.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, особенно М.В. Черкасову, М.М. Литвинову, за выполнение отдельных лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1359–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem079>.
2. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):351–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.057919/>
3. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez F, de Ramon E. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:468–76.
4. Gottenberg J, Cinquetti G, Larroche C, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;76(6):1026–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202293>.
5. 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>.
6. Васильев ВИ, Симонова МВ, Сафонова ТН. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. Москва: Медицина; 2001. С. 112–32. [Vasil'ev VI, Simonova MV, Safonova TN. Criteria of the diagnosis of an illness and Shyogren's syndrome. In: *Izbrannyye lektzii po klinicheskoi revmatologii* [Chosen lectures on clinical rheumatology]. Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. Moscow: Meditsina; 2001. P. 112–32.]
7. Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, et al. American college of rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):475–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21591>.
8. Seror R, Ravaud P, Bowman S, 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>.
9. Васильев ВИ. Болезнь Шегрена: клинко-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз [Диссертация]. Москва: ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой РАМН; 2007. [Vasil'ev VI. Bolezn' Shyogren: kliniko-laboratornyye, immunomorfologicheskie proyavleniya i prognoz [Dissertatsiya] [Shyogren's disease: kliniko-laboratory, immunomorphological manifestations and forecast [thesis]. Moscow: FGBU NIIR im. V.A. Nasonovoi RAMN; 2007.]
10. Quartuccio L, Maset M, Baldini C, et al. Characteristics of primary Sjogren's syndrome (pSS) patients with cryoglobulinemia in a large cohort of patients, and differences between hypergammaglobulinemic and cryoglobulinemic vasculitis in pSS. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):S550. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.3180>.
11. Tsokos M, Lazarou S, Moutsopoulos H. Vasculitis in primary Sjogren's syndrome: Histologic classification and clinical presentation. *Am J Clin Pathol*. 1987;88:26–31.
12. Goules A, Masouridi S, Tzioufas A, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Medicine*. 2000;79(4):241–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200007000-00005>.
13. Carubbi 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 Oct 30;15(5):R172. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4359>.
14. Roudaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):125–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110143>.
15. Meiners P, Arends S, Brouwer E, et al. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1297–302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200460>.
16. Pers J, Devauchelle V, Daridon C, et al. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of Rituximab-treated patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1464–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22603>.
17. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al. Increase of B-cell activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab: 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>.
18. Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg J, et al. B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1912>.
19. Quartuccio L, Fabris M, Moretti M, et al. Resistance to rituximab therapy and local BAFF overexpression in Sjogren's syndrome-related myoepithelial sialadenitis and low-grade parotid B-cell lymphoma. *Open Rheumatol J*. 2008;2:38–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1874312900802010038>.

Эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител

Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е.,
Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Черкасова М.В., 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: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 11.07.14

Цель – оценить взаимосвязь эффективности терапии адалимумабом (АДА) при раннем ревматоидном артрите (РА) с уровнем препарата в сыворотке крови и наличием антител (АТ) к нему.

Материал и методы. Концентрацию АДА (мкг/мл) и уровень АТ к АДА в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа у 25 больных ранним РА до начала терапии, а затем через 12 и 24 нед лечения. Все больные получали базисный противовоспалительный препарат (метотрексат) и АДА в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Для всех пациентов АДА был первым генно-инженерным биологическим препаратом.

Результаты. Больные были разделены на группы: с уровнем АДА в сыворотке крови: <2,85 (первая группа, n=7) и ≥2,85 (вторая группа, n=13). К 24-й неделе лечения среди пациентов первой группы отмечалась более высокая активность болезни (DAS28 составлял 4,5 [3,3; 4,9]), а также уровень острофазовых показателей (СОЭ – 44 [18; 57] мм/ч, уровень С-реактивного белка – СРБ – 10,1 [4,9; 34,5] мг/мл) по сравнению с больными второй группы (3,5 [2,9; 3,9], 15,0 [6,0; 17,0] мм/ч, 1,9 [0,75; 6,7] мг/мл соответственно; p<0,05). Также на 24-й неделе была выявлена отрицательная корреляция уровня АДА и DAS28 (r=-0,46; p=0,04), СРБ (r=-0,54; p=0,02) и СОЭ (r=-0,5; p=0,02).

АТ к АДА выявлялись у 3 пациентов через 12 нед и у 2 больных через 24 нед терапии. К 24-й неделе лечения у 100% больных с наличием АТ к АДА зарегистрировано отсутствие клинического эффекта. В группе пациентов без АТ к АДА отмечалось меньшее количество не ответивших на лечение – 11%.

Заключение. У пациентов с ранним РА, получающих терапию АДА, низкий уровень препарата (<2,85 мкг/мл) в сыворотке крови ассоциируется с более высокой клинико-лабораторной активностью заболевания.

К 12–24-й неделе терапии АДА у 10–12,5% больных выявляются АТ к нему, образование которых сопровождается снижением эффективности терапии

Ключевые слова: ревматоидный артрит; адалимумаб; уровень препарата в сыворотке; антитела к адалимумабу; эффективность терапии.

Для ссылки: Авдеева АС, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ и др. Эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):624–630.

EFFICACY OF ADALIMUMAB IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS IN RELATION TO ITS SERUM LEVEL AND THE PRESENCE OF ANTI-DRUG ANTIBODY

Avdeeva A.A., Aleksandrova E.N., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Novikov A.A., Cherkasova M.V., Nasonov E.L.

Objective: to assess the relationship of the efficiency of adalimumab (ADA) therapy in early rheumatoid arthritis (RA) with the serum level of the drug and with the presence of antibody (Ab) to it.

Subjects and methods. Serum concentration of ADA and Ab against it (μg/ml) were measured using an enzyme immunoassay in 25 patients with early RA before, 12 and 24 weeks after beginning of the therapy. All patients received the disease-modifying antirheumatic drug methotrexate and ADA 40 mg subcutaneously every other week. ADA was the first biological agent for all patients.

Results. The patients were divided into the following groups: those with a serum ADA level of <2.85 (Group 1, n=7) and ≥2.85 (Group 2, n=13). After 24 weeks of treatment, Group 1 showed higher disease activity (DAS was 4.5 [3.3; 4.9]) and levels of acute-phase reactants (ESR, 44 [18; 57] mm/hr; C-reactive protein (CRP), 10.1 [4.9; 34.5] mg/ml) than Group 2 (3.5 [2.9; 3.9], 15.0 [6.0; 17.0] mm/hr, 1.9 [0.75; 6.7] mg/ml, respectively; p<0.05). Also, after 24 weeks of therapy, there was a negative correlation of ADA level and DAS28 (r=-0.46; p=0.04), CRP (r=-0.54; p=0.02) and ESR (r=-0.5; p=0.02).

Anti-ADA Ab were found in 3 and 2 patients after 12 and 24 weeks, respectively. After 24 weeks of therapy, all patients with anti-ADA Ab exhibited no clinical effect. There were few unresponsive patients (11%) among those without anti-ADA Ab.

Conclusion. In patients with early RA treated with ADA, its low serum level (<2.85 μg/ml) is associated with the higher clinical and laboratory measures of disease activity. After 12–24 weeks of ADA therapy, 10–12.5% of patients are found to have Ab to the drug and its production is associated with lower efficacy.

Key words: rheumatoid arthritis; adalimumab; serum drug level; anti-adalimumab antibody; treatment efficacy.

Reference: Avdeeva AA, Aleksandrova EN, Karateev DE, et al. Efficacy of adalimumab in early rheumatoid arthritis in relation to its serum level and the presence of anti-drug antibody. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):624–630.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-624-630>

Наряду с традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в современную схему терапии ревматоидного артрита (РА) включен новый класс лекарственных средств – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), к которым относятся моноклональные антитела (мАТ) к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов, а также рекомбинантные белки, селективно блокирующие ведущие звенья иммунопатогенеза РА [1, 2]. Одним из основных классов ГИБП являются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α). К ним относят пять препаратов (инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, цертолизумаб пэгол и голимумаб), различающиеся по структуре молекул, способу и кратности введения. Внедрение в клиническую практику данной группы лекарственных средств изменило подходы к терапии РА и позволило добиваться быстрого и выраженного улучшения состояния у 60–70% больных [3–8]. Однако остается значительная группа пациентов, у которых ингибиторы ФНО α оказываются неэффективными (первичная неэффективность), либо их применение вызывает развитие серьезных неблагоприятных реакций (НР) [3–5, 9–12]. Также у части больных при длительном применении эффект лечения постепенно снижается (вторичная неэффективность) [4, 5, 10, 13–18]. При отсутствии эффекта от терапии ингибиторами ФНО α обычно используются альтернативные схемы лечения: изменение дозы препарата, уменьшение интервала между введениями, использование другого ингибитора или переключение на препарат с отличным механизмом действия, однако четкие клинические рекомендации по ведению данной группы пациентов отсутствуют.

В настоящее время показано, что любой ГИБП, вне зависимости от структуры (химерные мАТ, гуманизированные мАТ, человеческие мАТ), обладает способностью индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием АТ, направленных против новых чужеродных эпитопов [19, 20]. Именно с образованием антилекарственных АТ в настоящее время связывают изменение фармакокинетики и уменьшение сывороточной концентрации ГИБП до субоптимального уровня [6, 15, 19, 21, 22], снижение клинической эффективности терапии [20, 23], развитие тяжелых инфузионных реакций [17, 20, 24], увеличение риска тромбозомболических осложнений [25]. Снижение эффективности ГИБП при связывании с АТ опосредуется несколькими механизмами: нейтрализацией функционально активных участков молекул лекарственного препарата и усилением его клиренса за счет образования иммунных комплексов, что значительно уменьшает биодоступность препаратов [26]. Важным аспектом мониторинга терапии ГИБП при РА может стать лабораторная оценка их иммуногенного потенциала, включающая определение сывороточной концентрации самих препаратов, а также АТ к ним.

В литературе представлены противоречивые данные, полученные при изучении возможности использования иммуногенного профиля ингибиторов ФНО α для прогнозирования результатов терапии. Так, в исследовании ARMADA [5] наличие АТ к АДА не коррелировало с клиническим ответом на данный препарат. L.V. van de Putte и соавт. [27] также не выявили достоверной разницы клинической эффективности АДА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и числу НР среди больных с наличием и отсутствием АТ к препарату. В ряде других работ было убедительно продемонстрировано снижение эффективности

терапии ингибиторами ФНО α при наличии в сыворотке крови антилекарственных АТ [17, 20, 23, 24, 36, 37].

Целью нашего исследования являлась оценка взаимосвязи эффективности терапии АДА при раннем РА с уровнем препарата в сыворотке крови и наличием АТ к нему.

Материал и методы

Обследовано 25 больных с ранним РА (критерии ACR/Европейской антиревматической лиги – EULAR, 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные были включены в первое российское стратегическое исследование фармакотерапии РА – **РЕМАРКА** (Российское исследование МетотрексаАта и биологических препаратов при Раннем активном Артрите) [28]. Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительностью заболевания около 8 мес, серопозитивными по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, I и II рентгенологическую стадию, I и II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности (табл. 1). Все пациенты получали подкожно метотрексат (МТ; методжект) по 10–25 мг/нед без достаточного терапевтического эффекта в течение 3–6 мес. В качестве первого ГИБП всем больным был назначен АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), затем через 12 (n=25) и 24 (n=20) нед после первого введения АДА. Пять пациентов не были осмотрены через 24 нед по организационным причинам. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [29], а также индексы активности CDAI и SDAI [30].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария), а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания). Концентрацию АДА (мкг/мл) и уровень АТ к АДА (позитивный/негативный результат) в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью набора реагентов Matriks Biotek (Турция).

Таблица 1 Исходная характеристика пациентов (n=25)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	10/15
Возраст, годы*	54,0 [47,0; 58,0]
Длительность заболевания, мес*	8,0 [5,0; 25,0]
Рентгенологическая стадия, n (%), I/II/III/IV	9(36)/13(52)/3(12)/0
Функциональный класс, n (%), I/II/III/IV	9(36)/13(52)/6(24)/0
DAS28*	5,8 [4,9; 7,5]
HAQ*	2,3 [1,3; 2,7]
СОЭ, мм/ч*	25,0 [15,0; 49,0]
СРБ, мг/мл*	19,4 [5,0; 49,1]
IgM РФ-позитивные, n (%)	21 (84)
АЦЦП-позитивные, n (%)	21 (84)

Примечание. * – Ме [25-й; 75-й перцентили].

При оценке клинической информативности определения уровня АДА для прогнозирования эффективности терапии использовалась характеристическая кривая (ROC-кривая), отражающая зависимость частоты истинноположительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1-специфичность), с вычислением площади под кривой (AUC), варьирующей от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии значения индекса DAS28, равные 5,8 [4,9; 7,5], SDAI – 34,3 [22,9; 54,2] и CDAI – 32,0 [21,7; 48,4] соответствовали высокой активности патологического процесса. После 12 нед лечения регистрировалось снижение активности заболевания и медианы индексов DAS28 – 3,5 [3,2; 4,4]; SDAI – 13,0 [7,0; 16,6]; CDAI – 10,8 [7,0; 16,0] соответствовали умеренной активности болезни ($p < 0,05$), хороший ответ на терапию регистрировался у 6 больных, удовлетворительный – у 14, и у 5 пациентов лечение было неэффективным. Через 24 нед медианы индексов DAS28 – 3,5 [3,1; 4,4], SDAI – 11,7 [7,4; 17,5] и CDAI – 10,5 [6,2; 16,3] также соответствовали умеренной активности болезни, хороший ответ регистрировался у 7 пациентов, удовлетворительный – у 9 и неудовлетворительный – у 4 больных (рис. 1).

Оптимальная терапевтическая концентрация АДА в сыворотке крови определялась путем построения ROC-кривых. Было установлено, что ответ на терапию по критериям EULAR к 12-й неделе лечения ассоциировался с кон-

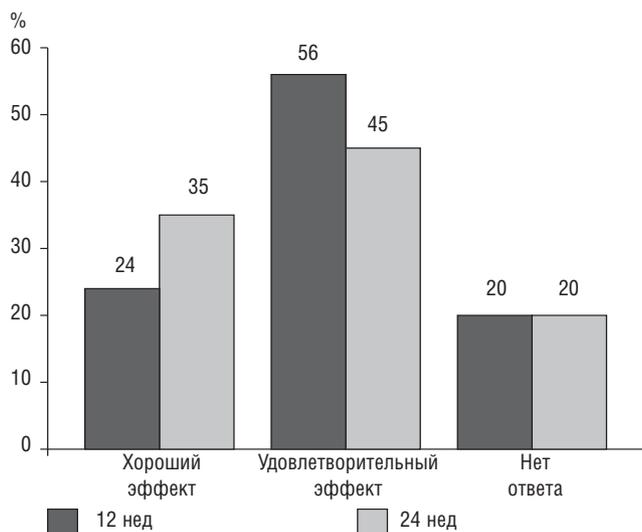


Рис. 1. Эффективность терапии АДА по критериям EULAR после 12 и 24 нед применения препарата, %

центрацией АДА в сыворотке крови к 12-й неделе лечения $\geq 2,85$ мкг/мл (AUC: 0,87 с чувствительностью 80% и специфичностью около 100%; рис. 2).

Все пациенты были разделены на две подгруппы: с низким содержанием АДА в сыворотке крови ($< 2,85$ мкг/мл) и с адекватным терапевтическим уровнем ($\geq 2,85$ мкг/мл). К 12-й неделе терапии достоверных различий между группами по активности заболевания, уровню острофазовых показателей не выявлено (данные не представлены), однако среди пациентов с низким уровнем АДА отмечалась тенденция к более высокой активности заболевания по DAS28 по сравнению с больными с адекватным уровнем препарата (4,65 [2,4; 7,7] и 3,42 [1,75; 4,8] соответственно; $p = 0,08$). К 24-й неделе лечения в группе больных с низким уровнем АДА ($n = 7$) регистрировались более высокие значения DAS28, СОЭ и СРБ (медианы: 4,5 [3,3; 4,9], 44 [18; 57] мм/ч, 10,1 [4,9; 34,5] мг/мл соответственно), чем у пациентов ($n = 13$) с адекватным уровнем АДА в сыворотке крови (3,5 [2,9; 3,9], 15,0 [6,0; 17,0] мм/ч, 1,9 [0,75; 6,7] мг/мл соответственно; $p < 0,05$; рис. 3).

Также мы попытались определить оптимальную терапевтическую концентрацию АДА, необходимую для достижения ремиссии/низкой активности заболевания к 24-й неделе лечения. По данным ROC-анализа было установлено, что уровень АДА $> 4,9$ мкг/мл к 24-й неделе ассоциировался с достижением ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI [AUC 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,4–0,9] (рис. 4).

Корреляционные взаимосвязи уровня АДА в сыворотке крови с клинико-лабораторными показателями активности заболевания анализировались на 24-й неделе терапии. В нашей группе пациентов была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня АДА с DAS28 ($r = -0,46$; $p = 0,04$), СРБ ($r = -0,54$; $p = 0,02$) и СОЭ ($r = -0,5$; $p = 0,02$).

АТ к АДА выявлялись у 3 (12%) пациентов через 12 нед и у 2 (10%) больных через 24 нед терапии. К 24-й неделе лечения у обоих больных, позитивных по АТ к АДА, зарегистрировано отсутствие клинического эффекта (Δ DAS28: -3,08 и 0,12), уровень АДА у пациентов этой группы составил 1,02 и 14,8 мкг/мл. При отсутствии АТ к АДА лечение было неэффективным у 2 из 18 (11%) больных. Δ DAS28

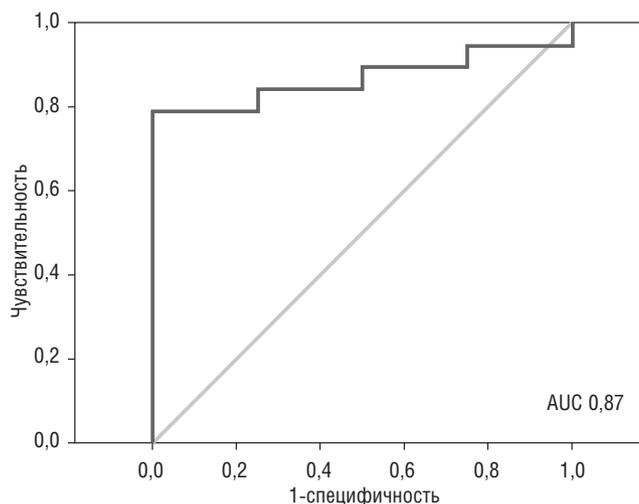


Рис. 2. ROC-кривая, отражающая взаимосвязь уровня АДА в сыворотке крови к 12-й неделе терапии с эффектом лечения по критериям EULAR

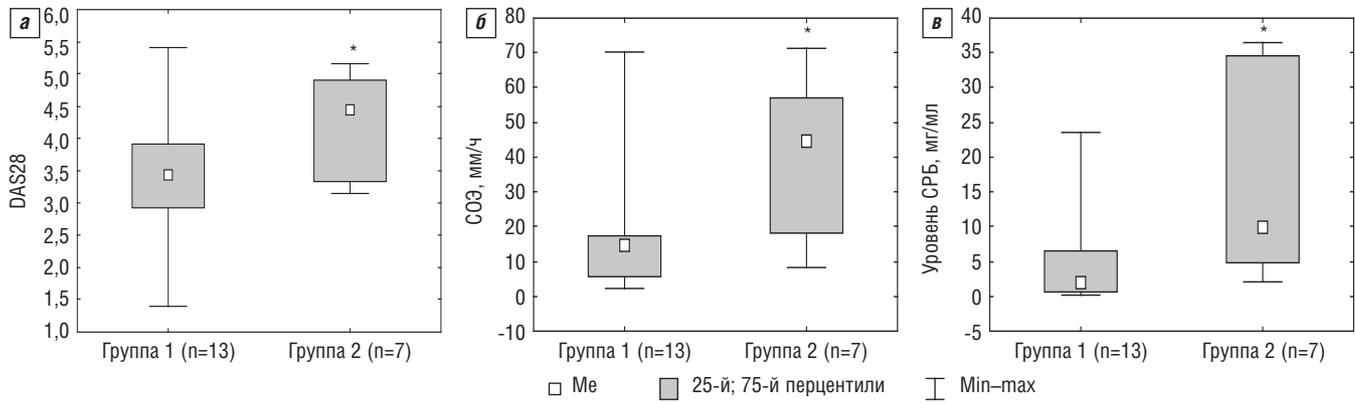


Рис. 3. Значения показателей активности РА – DAS28 (а), СОЭ (б) и уровня СРБ (в) – к 24-й неделе терапии АДА в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови; * – $p < 0,05$. Группа 1 – уровень АДА $\geq 2,85$ мкг/мл, группа 2 – уровень АДА $< 2,85$ мкг/мл

у этих пациентов составила $-0,43$ и $0,36$; Δ DAS28 в целом среди больных без АТ (n=18) составила $2,5$ [1,66; 2,9] ($p < 0,05$; рис. 5). Уровень АДА среди группы больных без АТ составил $6,2$ [0,0002; 10,3].

У одного из наших больных была первичная неэффективность АДА. Она проявлялась отсутствием клинического ответа на лечение и сохранением высокой активности заболевания (DAS28 = 5,4) при наличии адекватной терапевтической концентрации АДА в сыворотке крови (16,1 мкг/мл) и отсутствии АТ к нему. Вторичная неэффективность была зафиксирована у двух пациентов: к 12-й неделе терапии у больных была достигнута ремиссия (DAS28 = 1,75) и низкая активность болезни (DAS28 = 2,73), уровень АДА составил соответственно 8,6 и 5,0 мкг/мл, а также были выявлены АТ к препарату; к 24-й неделе наблюдения регистрировались умеренная активность заболевания и отсутствие эффекта терапии, выявлялись АТ к АДА и снижение концентрации препарата в сыворотке (1,02 мкг/мл).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между уровнем ингибиторов ФНО α , образованием антилекарственных АТ и ответом на проводимую терапию. В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос об адекватной терапевтической концентрации АДА. Так, М. Rouw и соавт. [31] проанализировали взаимосвязь эффективности АДА с уровнем препарата в сыворотке у 221 пациента с РА. Авторами было продемонстрировано, что клинический эффект АДА увеличивается при повышении концентрации препарата в сыворотке. Уровень АДА 5–8 мкг/мл ассоциировался с достижением хорошего ответа по критериям EULAR через 28 нед терапии (AUC 0,695; 95% ДИ 0,626–0,764). Дальнейшее повышение содержания препарата не приводило к дополнительному снижению активности заболевания. По данным J. Rosas и соавт. [32], адекватной можно считать концентрацию $\geq 2,8$ мг/л. Авторы проанализировали результаты терапии АДА 56 пациентов с развернутым РА. В группе больных с низким уровнем препарата в сыворотке крови ($< 2,8$ мг/л) регистрировалась достоверно более высокая активность заболевания, чем у пациентов с адекватным терапевтическим уровнем АДА ($\geq 2,8$ мг/л). Авторы пришли к выводу, что повышение концентрации АДА $> 7,3$ мг/л не приводит к дополнительному снижению активности заболевания и такие больные нуждаются в уменьшении дозы препарата или увеличении интервала между введениями.

Также по данным ROC-анализа было продемонстрировано, что низкая активность по DAS28 ассоциировалась с уровнем АДА в сыворотке крови $> 3,48$ мг/л (AUC 83,18%; чувствительность 83,33%; специфичность 77,80%). По нашим данным, уровень АДА $\geq 2,85$ мкг/мл ассоциировался с ответом на терапию по критериям EULAR к 12-й неделе лечения (AUC 0,87). Также среди наших больных с низким уровнем препарата в сыворотке крови ($< 2,85$ мкг/мл) регистрировалась более высокая клиническая и лабораторная

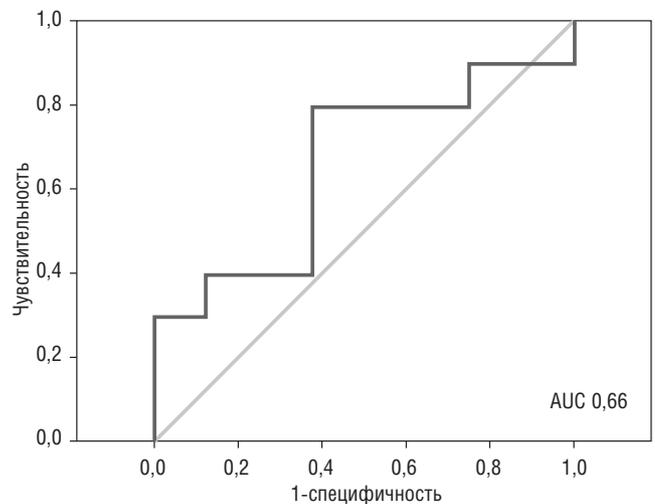


Рис. 4. ROC-кривая, отражающая взаимосвязь уровня АДА в сыворотке крови после 24 нед терапии с развитием ремиссии/низкой активности болезни по SDAI

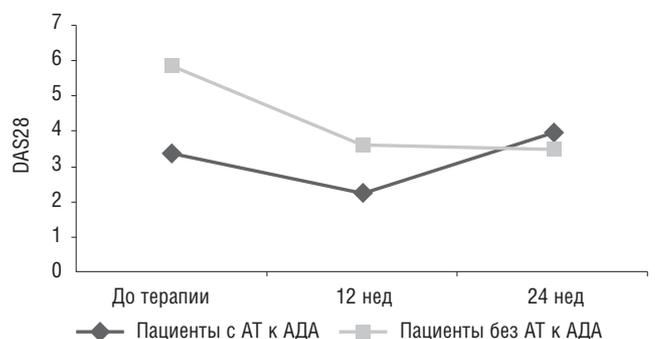


Рис. 5. Динамика индекса DAS28 в группах больных с наличием и отсутствием АТ к АДА в сыворотке крови

активность заболевания, чем у пациентов с адекватной терапевтической концентрацией АДА. Ремиссия/низкая активность заболевания по SDAI к 24-й неделе терапии достигалась при уровне АДА в сыворотке крови >4,9 мкг/мл (AUC 0,66; 95% ДИ 0,4–0,9).

Образование антител к АДА сопровождается снижением эффективности терапии в результате выраженного уменьшения уровня препарата в сыворотке крови. J.F. van den Bemt и соавт. [33] проанализировали взаимосвязь уровня ИНФ в сыворотке крови с наличием АТ в пяти точках одного инфузионного цикла (за 1 ч до инфузии, через 1 ч после инфузии, через 50% и 75% отрезки времени инфузионного цикла и непосредственно перед следующей инфузией) у 27 пациентов с РА, получавших ИНФ в среднем около 3,7 года. Через 1 ч после инфузии уровень ИНФ составлял 77,0 [65; 89] мкг/л и снижался до нуля к концу инфузионного цикла. Преинфузионные АТ выявлялись у 7 (26%) пациентов. В группе больных с наличием АТ чаще регистрировались низкие уровни ИНФ (<1 мкг/л) по сравнению с группой больных без образования АТ (p<0,01).

С. Мок и соавт. [34] оценили уровень АТ к ГИБП у пациентов (n=58) с ревматическими заболеваниями (60% с РА, 21% – с анкилозирующим спондилитом, 17% – с псориатическим артритом), получавших ингибиторы ФНОα. АТ к ИНФ, АДА и ЭТЦ были выявлены у 50; 31 и 0% пациентов соответственно (p=0,002). Больные, у которых определялись АТ к ГИБП, имели более низкие уровни препаратов в крови: для ИНФ 0,004±0,01 против 3,81±3,49 мкг/мл (p=0,002); для АДА 0,0 против 7,6±8,3 мкг/мл (p=0,008) – и более высокие суммарные коэффициенты отмены терапии в связи с неэффективностью (64,7 и 71,8% против 10,3 и 10,3% через 12 и 24 мес соответственно; p<0,001). Доля пациентов, не ответивших на терапию, также была выше среди больных с наличием антител к АДА (54% против 11%; p=0,01). Сходные данные были получены М. Hernandez и соавт. [35], оценившими уровень АТ и концентрацию препарата в сыворотке крови у 70 больных с ревматическими заболеваниями (РА – 52,8%, анкилозирующий спондилит – 18,6%, псориатический артрит – 10%) и вторичной неэффективностью ингибиторов ФНОα (ИНФ, АДА и ЭТЦ). АТ были выявлены у 17,1% больных, получающих мАТ: 24% в группе АДА и 31% – ИНФ. При наличии АТ уровень препарата в сыворотке крови либо не определялся, либо был снижен до субоптимального уровня.

Авторы недавно проведенного метаанализа, включающего 865 больных с различными заболеваниями (540 с РА, 132 – со спондилоартритом, 58 – с псориатическим артритом и 130 – с воспалительными заболеваниями кишечника), установили, что наличие АТ против ИНФ или АДА ассоциируется со снижением эффективности терапии в среднем на 68% [36]. Сходные результаты о влиянии антител к АДА на эффективность терапии были представлены в исследовании CHANGE [37]. Авторы проанализировали результаты терапии 352 больных РА различными дозами АДА (20, 40 и 80 мг). АТ к АДА были выявлены у 40; 44 и 26% больных соответственно, при этом среди позитивных по АТ к АДА пациентов реже наблюдалось 20% улучшение по критериям ACR (14,3; 27,5 и 34,8%), чем у негативных по данным АТ больных (38,5; 56,9 и 56,3% соответственно). В нашей работе АТ к АДА выявлялись у трех пациентов через 12 нед терапии и у двух больных через 24 нед применения препарата. Образование АТ к АДА ассоциировалось с отсутствием эффекта терапии к 24-й неделе. Нам не удалось выявить взаимосвязи между образованием АТ к АДА и снижением содержания препарата в сыворотке крови. Это может быть связано с несколькими причинами: в первую очередь, с недостаточно высокими чувствительностью и специфичностью лабораторных методов выявления антител к АДА с использованием ИФА, обусловленная перекрестным реагированием с рядом сывороточных факторов и большим числом ложноположительных результатов [26]. Радиоиммунный анализ отличается более высокой чувствительностью и специфичностью, однако его использование сопряжено с рядом технических трудностей [13, 26]. Частота выявления АТ к АДА с использованием различных лабораторных методов представлена в табл. 2.

Еще одной, не менее важной проблемой, существенно ограничивающей возможности определения АТ в сыворотке крови, является их связывание с циркулирующими ГИБП с образованием иммунных комплексов, имеющих малый период полураспада, что ускоряет процесс выведения из организма ГИБП и АТ к ним [24, 27]. Выявление АТ лабораторными методами зависит от соотношения продукции АТ и уровня ГИБП. При высоком содержании ГИБП в сыворотке крови все циркулирующие АТ связываются с препаратом и не выявляются лабораторными тестами. При эквивалентном уровне ГИБП и АТ в сыворотке не

Таблица 2 Взаимосвязь между выявлением АТ к АДА, уровнем препарата в сыворотке крови и активностью заболевания при РА (данные литературы)

Автор	Метод выявления	Число пациентов	Доза АДА, мг	Частота выявления АТ, %	Взаимосвязь с уровнем препарата	Взаимосвязь с клиническим эффектом	Взаимосвязь с приемом МТ
Van der Bijl A.E. и соавт. [40]	ИФА	30	40 подкожно	4,9	НД	НД	НД
Bartelds G.M. и соавт. [41]	РИА	148	40	28	Негативная (p<0,001)	Негативная (p<0,001)	Негативная взаимосвязь с препаратом (p<0,001) и дозой (p=0,005)
Van de Putte L.B. и соавт. [27]	ИФА	343	40 или 20	12	НД	Негативная корреляция	НД
Keystone E.C. и соавт. [6]	«	419	40	0,72	«	НД	«
Bender N.K. и соавт. [42]	«	15	40	87	«	«	«
Radstake T.R. и соавт [21]	РИА	34	40	25	«	Негативная	«
Bartelds G.M. и соавт. [43]	«	235	40	30	«	Негативная (p<0,0001)	Негативная (p<0,0001)
Weinblatt M.E. и соавт. [5]	ИФА	271	20, 40, 80	1	«	НД	НД

Примечание. НД – нет данных.

определяются оба показателя. Избыточная продукция АТ сопровождается быстрым удалением препарата из кровотока, и в сыворотках больных определяются только АТ, концентрация препарата снижается до субоптимального уровня. Таким образом, в клинической практике более информативно оценивать уровень препарата в сыворотке крови, содержание АТ следует определять лишь при его выраженном снижении [20].

Важными факторами, влияющими на образование антилекарственных АТ, являются доза препарата и наличие сопутствующей терапии. R.N. Maini и соавт. [38, 39] продемонстрировали, что АТ к ИНФ реже выявляются при введении высоких доз препарата (около 10 мг/кг), чем у пациентов, получающих препарат в более низких дозах (1–3 мг/кг). G.M. Bartelds и соавт. [15] выявили исчезновение АТ к АДА при сокращении интервала между инъекциями до 1 нед. На частоту образования антилекарственных АТ также влияет сопутствующая терапия БПВП: так, при комбинированной терапии АДА+МТ частота обнаружения АТ составляет 1%, а при использовании АДА в виде монотерапии – около 12% [23]. G.M. Bartelds и соавт. [15] при обследовании 121 пациента с РА, получающего АДА, выявили АТ у 17% пациентов после 28 нед терапии. 84% пациентов без АТ и 52% с АТ получали сопутствующую терапию МТ. В работе S. Garces и соавт. [36] было продемонстрировано, что совместное применение иммуносупрессивной терапии и особенно МТ в сочетании с ингибитора-

ми ФНО α приводит к меньшему снижению эффективности лечения по причине образования АТ, чем монотерапия ГИБП (на 59 и 78% соответственно).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между клинической эффективностью ГИБП и уровнем препарата в сыворотке крови. Нам не удалось выявить взаимосвязь между клинической эффективностью терапии и образованием АТ к АДА, что может объясняться малым количеством обследованных больных, недостаточно высокими чувствительностью и специфичностью применяемых нами лабораторных методов определения АТ, а также, возможно, влиянием сывороточных факторов и перекрестным реагированием с рядом других АТ. Тем не менее оценка иммуногенного потенциала ГИБП позволяет выявить группу пациентов с первичной и вторичной неэффективностью терапии и своевременно оптимизировать лечение.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, 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.]
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. Клиническая медицина. 2005;83(6):8–12. [Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis the 21st century. *Klinicheskaya meditsina*. 2005;83(6):8–12. (In Russ.)]
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062897>.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1594–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432202>.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:35–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10697>.
- Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:353–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20019>.
- Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3319–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23964>.
- Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23383>.
- Bennett AN, Peterson P, Zain A, et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1026–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh673>.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344:1105–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90628-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90628-9).
- Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1921–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23493>.
- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30:2563–71.
- Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of antiinfluximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:711–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21671>.
- Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1139–44. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.080440>.
15. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:921–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.065615>.
 16. Bartelds GM, Wolbink GJ, Stapel S, et al. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not responding to adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1249–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.049858>.
 17. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3782–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22214>.
 18. Sidiropoulos P, Bertias G, Kritikos HD, et al. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:144–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.015933>.
 19. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002;24(11):1720–40. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)80075-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80075-3).
 20. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):211–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328329ed8b>.
 21. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1739–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092833>.
 22. Vermeire S, Noman M, van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.099978>.
 23. Flood J. Tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of chronic inflammatory diseases. A review of immunogenicity and potential implications. *Manag Care*. 2009 Apr;18(4 Suppl 3):1–5.
 24. Van der Laken CJ, Voskuy AE, Roos JC, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):253–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.057406>.
 25. Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):877–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30209>.
 26. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):431–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2008.06.011>.
 27. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:508–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.013052>.
 28. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
 29. Fransen J, Stucki G, van Reil PL. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11407/>.
 30. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1740>.
 31. Pouw M, Krieckaert C, Nurmohamed M, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration – effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204172>.
 32. Rosas J, Linares F, de la Torre I. Clinical usefulness of serum level of adalimumab, in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):233. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.734>.
 33. Van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wolbink GJ, et al. Anti-infliximab antibodies are already detectable in most patients with rheumatoid arthritis halfway through an infusioncycle: an open-label pharmacokinetic cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2011;12:12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-12-12>.
 34. Mok C, van der Kleij D, Wolbink G, et al. Anti-drug antibodies, drug levels and clinical efficacy of the anti-TNF biologics in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):226. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.714>.
 35. Hernandez M, Palasti S, Inciarte J, et al. Analysis of the immunogenicity induced by tumor necrosis factor antagonists in patients with chronic inflammatory arthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):429. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1298>.
 36. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1947–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202220>.
 37. Miyasaka N; CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheum*. 2008;18:252–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-008-0045-0>.
 38. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552–63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1552::AID-ART5>3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1552::AID-ART5>3.0.CO;2-W).
 39. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1051–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20159>.
 40. Van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1021–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-008-0866-4>.
 41. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305:1460–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.406>.
 42. Bender NK, Heilig CE, Droll B, et al. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatol Int*. 2007;27:269–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-006-0183-7>.
 43. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:817–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.112847>.

Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов

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

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ФГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
¹11522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

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

Контакты: Екатерина Сергеевна Филатова;
Es-filatova@mail.ru

Contact:
Ekaterina Filatova;
Es-filatova@mail.ru

Поступила 05.03.14

Цель исследования — выявление неврогенных механизмов в патогенезе хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрозе (ОА) коленных суставов с целью разработки дифференциальной фармакотерапии.

Материал и методы. Обследовано 183 пациента с РА и 80 с ОА коленных суставов. С помощью диагностического опросника нейропатической боли DN4 все пациенты были разделены на две группы: с наличием и отсутствием нейропатического компонента боли (НКБ).

Результаты. НКБ выявился у 43% пациентов с РА и был обусловлен поражением периферической соматосенсорной нервной системы. При РА НКБ был характерен для больных старшего возраста с большей длительностью заболевания, более высокой рентгенологической стадией и выраженной функциональной недостаточностью. У пациентов с ОА коленных суставов в 30% случаев определялся НКБ, однако признаков поражения нервной системы не было. При ОА коленного сустава НКБ был ассоциирован с болевой гипералгезией, большей интенсивностью боли, более выраженными нарушениями функции суставов по WOMAC, тревогой.

Обсуждение. Проведенное исследование выявило смешанный характер хронического болевого синдрома у больных с РА и ОА коленных суставов; на фоне преимущественно ноцицептивного компонента у части больных выявляется НКБ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеоартроз коленных суставов; нейропатический компонент боли; хронический болевой синдром.

Для ссылки: Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ и др. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):631–635.

ANALYSIS OF THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF CHRONIC JOINT PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND KNEE OSTEOARTHRITIS Filatova E.S.¹, Turovskaya E.F.^{1,2}, Alekseeva L.I.¹, Erdes Sh.F.¹, Filatova E.G.²

Objective: to reveal neurogenic mechanisms in the pathogenesis of chronic pain syndrome in rheumatoid arthritis (RA) and knee osteoarthritis (OA) in order to develop individualized pharmacotherapy.

Subjects and methods. One hundred and eighty-three patients with RA and 80 with knee OA were examined. By using the neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4), all the patients were divided into 2 groups with and without a neuropathic pain component (NPC).

Results. NPC was found in 43% of the patients with RA and it was connected with involvement of the peripheral somatosensory system. In RA, NPC was common in older patients with longer disease duration, higher X-ray stage, and severe functional insufficiency. 30% of patients with knee OA also had NPC, however the signs of nervous system involvement were absent. In OA, NPC was associated with hyperalgesia, higher pain intensity, more marked joint dysfunction on the WOMAC, and anxiety.

Discussion. This investigation revealed a mixed pattern of chronic pain syndrome in patients with RA and knee OA; some patients were found to have a NPC in the presence of predominantly a nociceptive component.

Key words: rheumatoid arthritis; knee osteoarthritis; neuropathic pain component; chronic pain syndrome.

Reference: Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, et al. Analysis of the pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):631–635.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-631-635>

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеоартроз (ОА) коленных суставов находится на четвертом месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на восьмом месте у мужчин (Европейская антиревматическая лига — EULAR, 2003). Ревматоидный артрит (РА) возникает значительно реже, однако является более тяжелым заболеванием: в первые три года трудоспособность утрачивают примерно 35% больных, а через 5 лет более половины уже не могут нормально продолжать трудовую деятельность [1–4].

Одним из основных дезадаптирующих факторов при данных заболеваниях является боль в суставах. При ОА наиболее часто поражаются коленные и тазобедренные суставы, причем рентгенологические признаки первого обнаруживаются у 30% больных старше 65 лет и зачастую могут не сопровождаться болевым синдромом. РА же характеризуется преимущественно поражением суставов кистей (включая запястья), стоп и коленных суставов. Однако, в отличие от ОА, РА является системным аутоиммунным заболеванием, при котором поражаются не только суставы, но и другие органы и системы, в том числе и нервная система.

Современное представление о боли позволяет говорить о ней как о междисциплинарной проблеме. В патогенезе боли при различных заболеваниях могут участвовать сходные механизмы, что требует единых подходов к ее изучению. Кроме того, хроническая боль, встречающаяся при различных заболеваниях, может иметь смешанную природу, включая ноцицептивные, нейропатические и дисфункциональные компоненты.

Судя по имеющейся на сегодняшний день информации, в формировании хронической боли при ревматических заболеваниях наряду с ноцицептивными участвуют и другие факторы.

В последние годы проведены клинико-экспериментальные исследования, демонстрирующие роль неврогенных механизмов в патогенезе боли при этих болезнях, в частности при РА [5] и ОА [6].

В формировании боли, помимо патологического процесса в области пораженного сустава, участвуют и другие факторы: возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социально-экономический статус, продолжительность заболевания, индекс массы тела (ИМТ), психологические факторы, состояние ментального здоровья [7]. Механизмы их влияния на выраженность болевого синдрома являются предметом активного изучения.

При повреждении органов и тканей, в том числе и суставов, выделяются воспалительные медиаторы. Активация арахидоновой кислоты приводит к продукции простагландинов и лейкотриенов; иммунные клетки перемещаются в сторону поражения и выделяют медиаторы воспаления, включая цитокины, в том числе фактор некроза опухоли (ФНО) [8]. При воспалении первичные афферентные нейроны, волокна которых иннервируют сустав, становятся гиперчувствительными (сенситизированными). В ответ на давление и движение небольшие механорецепторы (А β -волокна), имеющие, как правило, низкий порог активации, «возбуждаются». Ноцицепторы (А δ -волокна и С-волокна) имеющие высокий порог, начинают отвечать на легкое давление и движение, а «молчащие ноцицепторы» становятся отзывчивыми на механические стимулы. Результатом таких нейропластических изменений является активация ноцицептивной системы обычными, безболезненными стимулами, т. е. возникает периферическая сенситизация (ПС) ноцицепторов [9, 10].

В результате хронического воспаления суставов постоянно повторяющаяся активация первичных афферентных волокон изменяет функциональное состояние и активность центральных нервных путей. Эти изменения обуславливают усиленный ответ на болевые воздействия, как в области воспаления, так и в окружающих неповрежденных тканях. Данный феномен называется wind-up, или суммация боли. Он обусловлен повышенной электрической активностью нейронов задних рогов спинного мозга, которая приводит к изменению спинальной возбудимости — центральной сенситизации (ЦС) [11].

Сенситизация центральных ноцицептивных структур, наряду с ПС в результате хронического воспалительного процесса в суставе, являются основными механизмами патогенеза боли и поддержания ее в хроническом состоянии у больных РА и ОА [12, 13].

Выявление неврогенных механизмов в патогенезе боли различного происхождения имеет не только важное теоретическое значение, но и большую практическую зна-

чимось — оно открывает возможность проведения дифференцированной фармакотерапии.

В настоящем исследовании изучались патогенетические особенности хронической боли у пациентов с ОА коленных суставов и больных РА. В задачи исследования входило: выявление нейропатического компонента боли (НКБ), оценка его влияния на качество жизни (КЖ) пациентов, изучение влияния медикаментозной терапии на хроническую боль с учетом наличия НКБ, а также выраженность тревожно-депрессивных расстройств у данной категории больных.

Результаты

В исследование включены 80 женщин в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 59 ± 5 лет) с ОА коленных суставов (по критериям Американской коллегии ревматологов — АСР), а также 183 пациента с достоверным РА (АСР, 1987), из них 166 (91%) женщин и 17 (9%) мужчин (средний возраст $46,6 \pm 11,7$ года). Все пациенты проходили обследование в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой. Пациентам проводилось клинико-ревматологическое обследование. Для выявления нейропатического компонента выполнялось клинико-неврологическое обследование с применением опросников нейропатической боли DN4 и PainDETECT. Дополнительно оценивали интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), уровень КЖ и состояние эмоционально-аффективной сферы.

Среди больных с ОА коленных суставов средний возраст обследуемых составил 59 ± 5 лет, средняя длительность заболевания была $9 \pm 6,5$ года, все пациенты имели повышенную массу тела (ИМТ = 34 кг/м^2), в основном II–III стадию ОА по Келлгрэну и Лоуренсу, а средняя интенсивность боли составляла 5 ± 2 балла по ВАШ.

На основании нейропатического опросника DN4 были выделены две группы: группа пациентов ($n=24$; 30%) с признаками нейропатической боли (DN4 ≥ 4 баллов, что соответствует положительному нейропатическому тесту) и группа пациентов, не имеющих НКБ (DN4 < 4 баллов). Выделенные группы не различались по возрасту, продолжительности ОА коленного сустава и ИМТ. Наличие признаков нейропатической боли у пациентов с ОА коленного сустава также не зависело от выраженности структурных изменений.

Группу больных с DN4 ≥ 4 баллов отличала более интенсивная боль по ВАШ ($6,1 \pm 2,2$; $p=0,007$) по сравнению с группой больных, не имевших НКБ, где интенсивность боли составила $4,7 \pm 1,9$ балла. Более выраженные нарушения функции сустава по WOMAC также отмечались у пациентов с положительным DN4 (1186 ± 409 мм; $p=0,028$), в то время как у пациентов с отрицательным DN4 индекс WOMAC составил 955 ± 435 мм. Наличие признаков нейропатической боли коррелировало с более высоким уровнем тревоги ($10 \pm 3,2$; $p=0,038$) против $8,2 \pm 4$ у пациентов с отрицательным DN4. При наличии НКБ отмечалась тенденция к более низкому уровню КЖ ($0,35 \pm 0,27$; $p=0,068$), по сравнению со второй группой ($0,46 \pm 0,25$; табл. 1).

Наличие НКБ определялось статистически достоверным преобладанием таких ощущений, как пощипывание и «ползание мурашек» (58,3%; $p=0,000$), прострелов «как ударом электрического тока» (87,6%; $p=0,000$), зуд в области боли (25%; $p=0,012$), усиление боли при проведении кисточкой — аллодиния (37,5%; $p=0,002$).

Неврологическое обследование не выявило поражения соматосенсорной нервной системы в обеих группах. Однако при исследовании чувствительной сферы было обнаружено наличие болевой гипералгезии (повышенной чувствительности к болевому раздражителю) у 60% пациентов с ОА. Гипералгезия чаще встречалась у пациентов с наличием НКБ (76,2% случаев; $p=0,055$). Гипералгезия подразделялась на первичную, с наличием повышенной чувствительности к боли в области пораженного сустава, и вторичную, с наличием повышенной чувствительности в отдаленных от пораженного сустава областях: голени, а в ряде случаев и бедре. Для группы пациентов, имеющих признаки нейропатической боли, более характерно наличие вторичной гипералгезии (71,4%; $p=0,068$), которая может быть расценена как клинический коррелят ЦС.

Проведенное среди пациентов с РА исследование выявило следующие особенности хронического болевого синдрома.

Анализ 183 пациентов с РА по опроснику DN4 показал, что у 78 (43%) из них имеется НКБ (≥ 4 баллов), а у большей части больных (105; 57%) он отсутствовал. Пациенты первой группы (НКБ+) оказались достоверно старше (табл. 2), они имели большую длительность РА и более выраженную интенсивность боли по ВАШ. У них также была более поздняя клиническая и более продвинутая рентгенологическая стадия, а также более значительная функциональная недостаточность, однако по активности процесса (индекс DAS28 и СОЭ) достоверных различий получено не было.

Так же как при ОА, отмечалась тенденция к снижению КЖ у пациентов с НКБ.

Характерными для нейропатической боли чувствительными нарушениями у пациентов с РА были спонтанные симптомы в виде парестезий («онемение», «покалывание», «ползание мурашек») и дизестезий («жжение»), а также вызванные симптомы (аллодиния, гипералгезия, гиперестезия и гипостезия). Зуд не встречался, а ощущение прохождения электрического тока отмечено в единичных случаях (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что болевой синдром при РА носит смешанный характер, причем типичные для нейропатического болевого синдрома чувствительные расстройства преобладают у пациентов из группы с НКБ. Кроме того, спонтанные симптомы встречались значительно чаще, чем вызванные.

Следует также отметить, что спонтанные и вызванные симптомы были выявлены в зонах проекции периферических нервов (нейроанатомических зонах), а не в области пораженных суставов.

В результате неврологического обследования у 40% больных РА выявлены признаки вовлечения соматосенсорной нервной системы. Неврологические нарушения имелись у большинства больных с наличием НКБ: у 55% отмечалась полинейропатия (преимущественно дистальная сенсомоторная), у 14% – туннельные синдромы, у 19% – мононейропатия, у 4% – сочетание туннельных синдромов и полинейропатии и у 4% – шейная миелопатия. Не имели неврологической симптоматики 4% больных. В то же время у больных без НКБ поражение периферической нервной системы наблюдалось только в 4% случаев (3% – полинейропатия, 1% – туннельный синдром). При оценке тревожно-депрессивных нарушений вне зависимости от наличия или отсутствия НКБ частота встречаемости депрессии была высока.

Наибольший интерес вызвала оценка влияния медикаментозной терапии на НКБ у больных с РА. Большинство (76%) из 78 пациентов с НКБ принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а 77% пациентов получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат, сульфасалазин или лефлуномид. У 56% в лечении использовали системно глюкокортикоиды (ГК), в том числе 47% больным проводилась внутрисуставная терапия дипроспаном, 16% больных получали терапию генно-инженерными биологическими препаратами.

Таблица 1 Сравнительная характеристика пациентов с ОА в зависимости от наличия и отсутствия НКБ

Показатели	НКБ+ (n=24)	НКБ- (n=56)	p
ВАШ	6,1±2,2	4,7±1,9	0,0007
WOMAC	1186±409	955±435	0,028
HADS	10±3,2	8,2±4	0,038
EQ-5D	0,35±0,27	0,46±0,25	0,068

Таблица 2 Сравнительная характеристика пациентов с РА в зависимости от наличия и отсутствия НКБ

Показатели	НКБ+ (n=78)	НКБ- (n=105)	p
Возраст, годы	49,4±9,9	44,5±12,5	0,005
Длительность РА, годы	10,7±8,2	7,8±6,8	0,01
Клиническая стадия, n (%):			0,0001
I	3 (3,8)	10 (9,5)	
II	5 (6,4)	28 (26,7)	
III	26 (33,4)	38 (36,2)	
IV	44 (56,4)	29 (27,6)	
Рентгенографическая стадия, n (%):			0,0001
I	1 (1,3)	8 (7,7)	
II	22 (28,3)	54 (51,4)	
III	38 (48,7)	34 (32,4)	
IV	17 (21,7)	9 (8,5)	
ФК, n (%):			0,0001
I	3 (3,8)	33 (31,4)	
II	44 (56,4)	62 (59,1)	
III	30 (38,5)	10 (9,5)	
IV	1 (1,3)	0	
DAS28	4,7±1,3	4,5±1,5	0,3
СОЭ, мм/ч	21,5±13,5	21,7±14,4	0,9
ВАШ (боль)	5,9±1,7	4,2±0,9	0,001
EQ-5D	0,5±0,3	0,4±0,3	0,06

Таблица 3 Распространенность спонтанных симптомов среди пациентов с РА с наличием и отсутствием НКБ, n (%)

Симптомы	НКБ+ (n=78)	НКБ- (n=105)	p
Спонтанные:			
онемение	75 (96,2)	30 (28,5)	0,001
покалывание	68 (87,1)	27 (25,7)	0,001
«ползание мурашек»	54 (69,2)	12 (11,4)	0,001
жжение	37 (47,4)	15 (14,3)	0,001
Вызванные:			
аллодиния	15 (19,2)	0	
гипералгезия	12 (15,4)	0	
гиперестезия	13 (16,7)	0	
гипостезия	58 (74,4)	10 (9,5)	0,001

ми (ГИБП). Поскольку терапия у больных РА является комплексной, нами был проведен анализ динамики НКБ, активности заболевания и интенсивности болевого синдрома по ВАШ в зависимости от терапии. Все пациенты были разделены на три группы: I группа состояла из 46 человек на терапии НПВП+БПВП; во II группу вошли пациенты с внутрисуставными инъекциями ГК на фоне приема НПВП+БПВП (n=20), III группу составили пациенты с инфузией ГИБП на фоне БПВП (n=12). Проведенный анализ показал в I группе статистически значимое снижение выраженности НКБ через 3 нед терапии по опроснику DN4 ($5,3 \pm 1,1$ против $4,2 \pm 1,4$; $p=0,001$), снижение интенсивности боли по ВАШ ($5,8 \pm 1,8$ против $5,1 \pm 1,5$; $p=0,04$), а также выраженности активности заболевания по индексу DAS28 ($4,6 \pm 1,3$ против $4,3 \pm 1,4$; $p=0,04$). Однако средний показатель НКБ сохранялся в пределах 4 баллов по диагностическому опроснику DN4, что говорит о наличии НКБ. Во II группе было выявлено достоверное и более значительное снижение выраженности НКБ ($5,1 \pm 1,3$ против $3,6 \pm 1,3$; $p=0,001$), активности заболевания ($4,6 \pm 1,4$ против $3,8 \pm 1,3$; $p=0,02$) и интенсивности болевого синдрома по ВАШ ($5,7 \pm 1,7$ против $5,5 \pm 2,4$; $p=0,05$). Использование в терапии ГИБП тоже оказалось эффективно в отношении исследуемых параметров (DAS28 – $5,5 \pm 0,8$ против $3,6 \pm 0,9$; $p=0,002$; DN4 – $5,4 \pm 1,1$ против $3,8 \pm 1,6$; $p=0,006$; ВАШ – $6,5 \pm 1,5$ против $5,8 \pm 1,3$; $p=0,04$). Следует отметить, что эффективность терапии в отношении НКБ оценивалась не только по средним показателям опросника DN4, но и по количеству пациентов, ответивших на лечение снижением показателя DN4 на 1 балл и более. Так, в I группе НКБ оставался без динамики у 21 (45,7%) пациента, во II – у 7 (35%), а в III группе – у 4 (33,3%).

Обсуждение

Проведенное исследование показало наличие НКБ у 30% пациентов с ОА коленных суставов и 43% – с РА. При ОА коленного сустава НКБ был ассоциирован с большей интенсивностью боли по ВАШ, более выраженными нарушениями функции сустава по WOMAC, значительно более высоким уровнем тревоги. При РА НКБ был характерен для больных старшего возраста, с большей длительностью РА, более высокими клинической, рентгенологической стадиями, функциональным классом. НКБ при ОА и РА был ассоциирован с более высокой интенсивностью боли и низким КЖ пациентов, а не с активностью воспалительного процесса.

Чувствительные нарушения выявлялись у пациентов с суставной патологией и были характерны преимущественно для больных с наличием НКБ. Однако структура чувствительных нарушений выглядела по-разному: при РА – онемение, покалывание, жжение и гипестезия в зонах иннервации пораженных нервов, в группе с ОА чаще – «ползание мурашек», прострел «как электрическим током», зуд и гипералгезия в области пораженного сустава и в отдаленных зонах. Выявленные различия свидетельствуют о том, что для ОА более характерны вызванные симптомы (аллодиния, гипералгезия и др.), чем спонтанные (онемение, жжение, покалывание и др.), а при РА наоборот – чувствительные нарушения чаще возникали спонтанно.

Современная патогенетическая классификация боли выделяет три основных механизма: ноцицептивный, возникающий в результате повреждения и/или воспаления тканей, активирующих ноцицепторы, нейропатический,

являющийся результатом прямого повреждения соматосенсорной нервной системы, и дисфункциональный, при котором отсутствуют неврологический дефицит или тканевые нарушения, а возникновение боли связано с различными нейробиологическими изменениями в ЦНС. Отсутствие поражения соматосенсорной системы, зафиксированное нами при ОА, не исключает участие ЦНС в патогенезе хронической боли. Наличие у наших пациентов признаков нейропатической боли и гипералгезии вторичного сустава, может быть расценено как проявление ЦС и свидетельствовать о важной роли нейропластических изменений в ЦНС, что позволяет нам говорить о дисфункциональной боли в результате нарушения функциональной активности болевых систем при ОА.

Обследование больных РА показало наличие патологии соматосенсорной нервной системы (полинейропатия, туннельные синдромы, множественная мононейропатия) и определенных сенсорных феноменов в нейроанатомических зонах. Следовательно, болевой синдром у ряда пациентов носит нейропатический характер. В патогенезе хронической боли при РА наряду с ПС и ЦС могут участвовать такие механизмы, как деафферентация, дезингибция и эктопическое распространение болевых импульсов по поврежденному нерву.

Нейропластические изменения в нервной системе могут происходить при различной по патогенезу суставной патологии и способны влиять на интенсивность, качественные характеристики боли и ответ на противовоспалительную терапию. При ОА они встречаются несколько реже, чем при РА, носят неспецифический дисфункциональный характер и, возможно, зависят от наследственных факторов. При РА выраженность нейропластических изменений нарастает по мере увеличения длительности болезни и связана, прежде всего, с вовлечением соматосенсорной нервной системы в патологический процесс.

Проведенное исследование убедительно показало, что хроническая боль при ревматических болезнях носит смешанный характер, в ее патогенезе у значительной части больных принимает участие нервная система. Смешанная модель формирования хронической боли при суставной патологии может объяснить такие феномены, как несоответствие воспалительных и структурных изменений в области сустава интенсивности боли, наличие отдаленной боли и чувствительных нарушений в областях вне сустава, недостаточную в ряде случаев эффективность противовоспалительной терапии.

Полученные данные позволяют говорить о том, что проводимая терапия действовала преимущественно на НКБ, влияние на него было недостаточным, вернее компенсаторным, за счет противовоспалительного действия лекарственных средств на один из компонентов хронической боли.

Следовательно, для оптимального контроля хронического болевого синдрома можно рекомендовать у части больных РА и ОА использовать в комбинированной терапии такие препараты, как антиконвульсанты и антидепрессанты.

Наиболее известным и эффективным антиконвульсантом в терапии нейропатической боли является прегабалин, представляющий собой дериват гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и являющийся, по сути, ее аналогом. Механизм его действия направлен на уменьшение выделе-

ния нейротрансмиттеров. Он связывается с добавочной субстанцией альфа-2-дельта потенциалзависимых Ca^{2+} каналов, которая располагается на внеклеточной стороне канала, в результате чего уменьшается приток внутрь клетки кальция, тем самым тормозится высвобождение главных медиаторов боли — глутамата и субстанции Р. Снижение концентрации этих нейротрансмиттеров приводит к замедлению передачи нервного импульса на следующий нейрон, вызывая регресс боли.

В настоящее время существует несколько исследований, посвященных влиянию антиконвульсантов на хронический болевой синдром у больных с ОА. В 2008 г. в Чикагском медицинском университете было проведено исследование, которое показало эффективное влияние прегабалина на боль у больных ОА при тотальном эндопротезировании коленного сустава. Было отобрано 60 пациентов с ОА коленного сустава, которым показано тотальное эндопротезирование коленного сустава, однако, по многолетнему опыту, хирургическое лечение в большинстве случаев не избавляет пациентов от болевого синдрома. Таким образом, все больные были разделены на две группы: в первой группе на фоне хирургического лечения был использован прегабалин за сутки до операции и в течение 14 дней после, вторая (контрольная) группа получала плацебо по той же схеме. В результате данного исследования было показано значительно меньшее применение анальгетиков в первой группе через 32 ч после операции и в последующие дни, а также интенсивность боли по ВАШ у больных варьировала в пределах 2–4 в отличие от контрольной группы, где уровень боли составил 6–7 баллов [14].

В 2013 г. S. Ohtori и соавт. провели исследование [15], в котором приняли участие 89 пациентов с ОА коленных суставов, с последующим разделением на три группы с использованием следующих схем лечения: первая группа с применением прегабалина, вторая — сочетание прегабалина и мелоксикама, третья — мелоксикам. Перед началом

исследования не было различия между больными ни по ВАШ, ни по шкале WOMAC. Оценка эффективности лечения проводилась на 1, 2 и 4-й неделях терапии. В результате было показано, что наибольшая эффективность в отношении болевого синдрома отмечена в первой и второй группах. На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что болевой синдром при ОА обусловлен сочетанием ноцицептивного и нейропатического компонентов боли.

Исследования, посвященные эффективности прегабалина у больных с РА, в настоящее время проводятся, однако опубликованных данных нам пока не встретилось.

Таким образом, проведенное нами исследование выявило смешанный характер хронического болевого синдрома у больных РА и ОА коленных суставов, на фоне преимущественно ноцицептивного компонента у части больных выявляется НКБ. Согласно европейским рекомендациям (EFNS), для лечения нейропатической боли рекомендовано использование антиконвульсантов (прегабалина) в комплексной терапии хронических болей у данной категории больных [16].

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Настоящее исследование было представлено в виде устного доклада на следующих мероприятиях: Школа «Хроническая боль и ревматические заболевания» 22 марта 2014 г., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва), «Дни ревматологии» 18–23 сентября 2014 г. (Санкт-Петербург).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. *Терапевтический архив*. 2004;76(5):5–7. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis as a general medical problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;76(5):5–7. (In Russ.)]
2. Sany J. Clinical and biological polymorphism of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum*. 1994;12:59–61.
3. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39 (Suppl 1):24–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.rheumatology.a031490>.
4. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical recommendations]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
5. Kalk NJ, Schweinhardt P, et al. Functional magnetic resonance imaging of central processing of clinical and experimental pain in rheumatoid arthritis. Abstracts 11th world congress on pain. August 21–26, Sydney: N.S.W.; 2005. P. 108.
6. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2009;161(9):1226–34.
7. Lim AYN, Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? *Int J Rheum Dis*. 2011;14:136–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x>.
8. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001;87:3–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/87.1.3>.
9. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*. 1993;55:5–54. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90183-P/](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(93)90183-P/)
10. Schaible HG, Ebersberger A, von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:343–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04234.x>.
11. Данилов АБ, Давыдов ОС. Нейропатическая боль. Москва: БОРГЕС; 2007. 198 с. [Danilov AB, Davydov OS. *Neuropaticheskaya bol'* [Neuropathic pain]. Moscow: BORGES; 2007. 198 p.]
12. Mazanec DJ, DeMicco RC. Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis. *Current Diagnosis&Treatment. Pain (Medical Books/McGraw-Hill)*. 2005;14:209–26.
13. Rowbotham M, Kidd BI, Porreca F. Role of central sensitization in chronic pain: Osteoarthritis and rheumatoid arthritis compared to neuropathic pain. 11th World Congress on pain. Sydney: N.S.W.; 2005. P. 231–50.
14. Buvanendran A. Pregabalin decreases pain and improves mobility after knee replacement. *American Society of Anesthesiologists*. 2007. 15 Oct.
15. Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med J*. 2013 Sep 1;54(5):1253–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2013.54.5.1253>.
16. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurology*. 2006;13:1153–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>.

Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования

Чамурлиева М.Н.¹, Логинова Е.Ю.², Коротаева Т.В.², Баткаев Э.А.¹

¹Факультет повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, к. 3; 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Faculty for Postgraduate Training of Health Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
121, Miklukho-Maklai St., Build. 3, Moscow 117198; *34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Мария Нугзаревна Чамурлиева; mchamurlieva@mail.ru

Contact: Maria Chamurlieva; mchamurlieva@mail.ru

Поступила 16.06.14

Цель — определить распространенность псориазического артрита (ПсА) и характер поражения костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool). **Материал и методы.** Включено 80 обратившихся на консультацию к дерматологу и ревматологу больных псориазом (35 мужчин и 45 женщин), средний возраст $43,06 \pm 1,71$ года, площадь псориазического поражения (BSA) — $9,83 \pm 2,63\%$, PASI (индекс тяжести псориаза) — $12,05 \pm 3,23$, дерматологический индекс качества жизни DQLI — $8,57 \pm 0,94$. Оценивали наличие псориаза ногтей, ответы на 6 вопросов скринингового опросника PEST, каждый положительный ответ соответствовал 1 баллу, при PEST ≥ 3 баллов предполагали наличие ПсА, при PEST < 3 баллов считали, что ПсА отсутствует. Все пациенты, независимо от значения PEST, осмотрены ревматологом, проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование. Критерии CASPAR считали «золотым стандартом» диагноза ПсА.

Результаты. PEST ≥ 3 был у 53 (66,2%) больных, по критериям CASPAR ПсА подтвержден у 40 (75,4%) из них. PEST < 3 был у 27 (33,8%) пациентов, по критериям CASPAR ПсА установлен у 13 (48%) из них. Впервые диагноз ПсА установлен у 30 из 53 больных (56,6%). Таким образом, в 53 из 80 случаев (66,2%) выявлен ПсА, в 10 (12,5%) — другое ревматическое заболевание (РЗ): дерматомиозит, ревматическая полимиалгия, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, ревматоидный артрит (РА), подагра и др.; в 3 (3,7%) — сочетание двух РЗ (РА и подагра), в 14 (17,5%) случаях РЗ не было. У 17 (34%) из 53 пациентов с ПсА длительность болезни была < 1 года, у 16 (32%) — от 1 года до 2 лет, у 11 (22%) — от 2 до 3 лет, у 9 (18%) ≥ 3 лет. Псориаз ногтей выявлен у 55 (70%) больных. Он обнаружен у 38 пациентов с ПсА (71,7%) и у 17 без ПсА. При ПсА BSA составлял в среднем $7,23 \pm 2,24\%$, PASI — $11,69 \pm 1,94$, DQLI — $7,71 \pm 0,17$ соответственно, без ПсА — $11,44 \pm 2,78\%$, $14,94 \pm 4,29$ и $8,96 \pm 1,74$. Значимых различий по этим параметрам не выявлено. Таким образом, при псориазе может наблюдаться любое РЗ, главным образом, ПсА с частым поражением ногтей. Опросник PEST в большинстве случаев выявляет ПсА на ранней стадии, однако его изолированного применения недостаточно для установления точного диагноза и требуется проведение ревматологического клинико-инструментального обследования.

Ключевые слова: ранний псориазический артрит; псориаз ногтей; скрининговые опросники; ранняя диагностика; ревматическое заболевание; костно-суставный аппарат.

Для ссылки: Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636–642.

OSTEOARTICULAR INJURY IN PSORIATIC PATIENTS ACCORDING TO THE DATA OF PEST (PSORIASIS EPIDEMIOLOGY SCREENING TOOL) QUESTIONNAIRE AND RHEUMATOLOGICAL CLINICOINSTRUMENTAL EXAMINATION

Chamurlieva M.N.¹, Loginova E.Yu.², Korotaeva T.V.², Batkaev E.A.¹

Objective: to estimate the prevalence of psoriatic arthritis (PsA) and the pattern of osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of the PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire.

Subjects and methods. The trial included 80 psoriatic patients who had sought for dermatological and rheumatological advice (35 men and 45 women); mean age 43.06 ± 1.71 years; psoriatic skin damage area (PSDA) $9.83 \pm 2.63\%$; and psoriasis area severity index (PASI) 12.05 ± 3.23 ; dermatology life quality index (DQLI) 8.57 ± 0.94 . Answers to 6 questions about nail psoriasis in the PEST questionnaire were rated; each positive answer corresponded to 1; PEST ≥ 3 or < 3 is indicative of the presence or absence of psoriasis, respectively. All patients, irrespectively of PEST value, were examined by a rheumatologist and underwent a standard clinicoinstrumental examination. The CASPAR criteria were considered to be a gold standard of PsA diagnosis.

Results. 53 (66.2%) patients had PEST ≥ 3 ; the CASPAR criteria confirmed PsA in 40 (75.4%) of them. 27 (33.8%) patients had PEST < 3 ; in 13 (48%) of them, fulfilled CASPAR criteria. PsA was first diagnosed in 30 (56.6%) of the 53 patients. Thus, PsA was identified in 53 (66.2%) of the 80 patients; another rheumatic disease (RD), such as dermatomyositis, rheumatic polymyalgia, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, reactive arthritis, rheumatoid arthritis (RA), gout, etc., was found in 10 (12.5%); a concurrence of RDs (RA and gout) in 3 (3.7%); RD was absent in 14 (17.5%) cases. The disease duration was < 1 year in 17 (34%) of the 53 patients with PsA, 1 to 2 years in 16 (32%), 2 to 3 years in 11 (22%), and ≥ 3 years in 9 (18%). Nail psoriasis was detected in 55 (70%) patients. It was found in 38 (71.7%) patients with PsA and in 17 without this disease. In patients with PsA, PSDA averaged $7.23 \pm 2.24\%$; PASI

11.69±1.94; DQLI 7.71±0.17, respectively; in those without PsA 11.44±2.78%, 14.94±4.29, and 8.96±1.74, respectively. No significant differences of these parameters were found.

Conclusion. Thus, in psoriasis, there may be any RD, chiefly PsA with common nail involvement. The PEST questionnaire reveals PsA at its early stage in the majority of cases; however, its isolated use is not sufficient to establish accurate diagnosis and rheumatologic clinicoinstrumental examination is necessary.

Key words: early psoriatic arthritis; nail psoriasis; screening questionnaires; early diagnosis; rheumatic disease; osteoarticular apparatus.

Reference: Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, Batkaev EA. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):636–642.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-636-642>

Псориаз — это распространенное хроническое воспалительное системное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением кожи и ногтей. У 6,25–42% больных псориазом встречается псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, относящееся к группе спондилоартритов (СПА).

По данным популяционных исследований, в разных странах заболеваемость ПсА составляет 3–8 случаев на 100 тыс. населения, распространенность — 0,05–1,2% [1, 2]. На территории Российской Федерации среди больных с воспалительным поражением периферических суставов частота ПсА составляет 2,8%, а среди взрослого населения — 0,37%. Однако в связи с трудностью диагностики ПсА, особенно врачами-дерматологами, можно предположить, что истинная распространенность этого заболевания намного выше.

ПсА характеризуется многообразием клинических проявлений поражения суставов и позвоночника, что требует проведения дифференциальной диагностики с такими ревматическими заболеваниями (РЗ), как ревматоидный артрит (РА), подагра, реактивный артрит (РеА), анкилозирующий спондилит (АС), остеоартроз (ОА), или системными заболеваниями соединительной ткани. Диагноз ПсА может быть трудным даже при длительном течении болезни, а в случае раннего артрита эта задача становится еще более сложной [3]. «Золотым стандартом» диагностики ПсА, в том числе и на ранней стадии, считают критерии CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) [4], которые позволяют установить диагноз ПсА, даже при наличии ревматоидного фактора (РФ) и отсутствии псориаза [5]. Заметную роль в ранней диагностике ПсА играют такие инструментальные методы, как рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов и позвоночника, а также скинтиграфия скелета [6, 7].

В связи с тем что в большинстве случаев первые клинические признаки ПсА возникают после появления псориаза, важным аспектом диагностики этого заболевания может быть использование скрининговых опросников, с помощью которых уже при первичном осмотре больного псориазом можно заподозрить наличие воспалительного заболевания суставов и направить на дальнейшее обследование к специалисту ревматологу. Скрининговые опросники для использования как в дерматологической, так и в ревматологической клинической практике активно разрабатываются в последнее время за рубежом [8–10], однако в российской популяции у больных псориазом они пока не применялись.

Цель исследования — определить распространенность ПсА и характер поражения костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool).

Материал и методы

В исследование включено 80 пациентов (35 мужчин и 45 женщин) с различными клиническими формами псориаза, последовательно обратившихся в дерматологическую клинику ГКБ №14 им. В.Г. Короленко на кафедру клинической микологии и дерматовенерологии ФПК МР РУДН, а также в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2014 г. после подписания информированного согласия на участие в исследовании. Возраст больных составил в среднем 43,06±1,71 года, длительность суставных жалоб — 16,56±1,82 мес, площадь псориатического поражения (BSA) — 9,83±2,63%, PASI (индекс тяжести псориаза) — 12,05±3,23, дерматологический индекс качества жизни (КЖ) DQLI — 8,57±0,94. Оценивали наличие псориаза ногтей. Все пациенты, включенные в исследование, заполняли скрининговый опросник PEST для выявления ПсА, состоящий из 6 вопросов [8]. Опросник был нами модифицирован (mPEST) для удобства заполнения пациентами, с включением фотографий, демонстрирующих различные проявления воспалительных изменений суставов, а также проявлений псориаза ногтей.

Опросник mPEST

Вопросы:

1. Была ли у Вас когда-то припухлость сустава (суставов), как показано на фотографиях?

Да

Нет



2. Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас есть артрит?

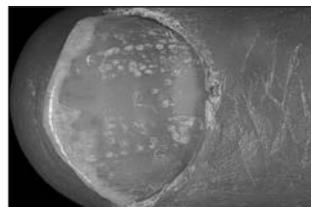
Да

Нет

3. Отмечали ли Вы когда-либо на ногтях пальцев рук и ног какие-нибудь изменения (в виде точечных углублений либо неровности), как показано на фотографиях?

Да

Нет



4. Отмечали ли Вы когда-нибудь боль в области пятки?

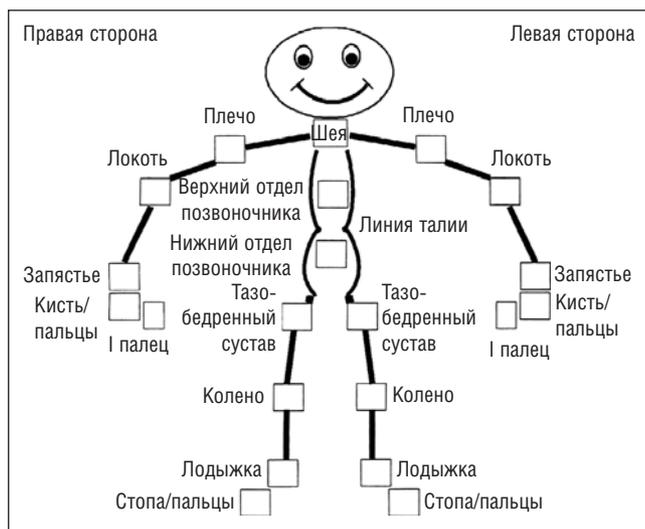
Да Нет

5. Были ли у Вас когда-нибудь без видимых причин равномерно припухшие и болезненные пальцы рук или ног, как показано на фотографии?

Да Нет



6. На рисунке отметьте суставы, которые вызывали у Вас дискомфорт (скованность, припухлость или болезненность)



Положительный ответ на каждый вопрос оценивается в 1 балл. PEST ≥ 3 баллов позволяет предположить наличие у больного ПсА. Во время клинического осмотра дерматологом у всех больных определяли общую площадь псориазического поражения кожи BSA (Body Surface Area) в процентах, при этом считали, что площадь одной ладони пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% [11]. Псориазом слабой выраженности считали BSA $< 5\%$ без

влияния на КЖ пациента, умеренной – BSA 5–20% с влиянием на КЖ пациента, тяжелый псориаз – BSA $> 20\%$. При BSA $> 3\%$ определяли индекс тяжести и активности псориаза PASI (Psoriasis Activity and Severity Index) [12]. Индекс PASI позволяет оценить степень выраженности (красноты, утолщения кожи, отека, гиперемии, шелушения) и площадь поражения с помощью простой линейной шкалы от 0 (нет кожных проявлений болезни) до 72 (максимально выраженные кожные проявления) [13].

При необходимости пациентам проводили рентгенографию кистей и стоп, лабораторное исследование (клиническое и иммунологическое), а также МРТ или УЗИ периферических суставов. Критерии CASPAR считали «золотым стандартом» диагноза ПсА. Рассчитывали M \pm m, коэффициент корреляции Пирсона (r), ранговые корреляции Спирмена (R), проводили ROC-анализ, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На основании опросника mPEST (≥ 3) диагноз ПсА заподозрен у 53 (66,2%) из 80 пациентов. По критериям CASPAR ПсА подтвержден у 40 из 53 (75,4%). mPEST < 3 был у 27 из 80 пациентов (33,8%). По критериям CASPAR ПсА установлен у 13 (48%) из них (рис. 1). Таким образом, ПсА выявлен у 53 из 80 пациентов (66,2%), причем у 30 (56,6%) из них диагноз установлен впервые, у 10 (12,5%) было другое РЗ: дерматомиозит, ревматическая полимиалгия, ОА, АС, РеА, РА, подагра и др.; у 3 (3,7%) – сочетание двух РЗ (РА и подагра), у 14 (17,5%) РЗ не было (рис. 2). У 17 (34%) из 53 пациентов с ПсА длительность болезни была < 1 года, у 16 (32%) – от 1 года до 2 лет, у 11 (22%) – от 2 до 3 лет, у 9 (18%) ≥ 3 лет (рис. 3). Псориаз ногтей выявлен у 55 (70%) пациентов, включая 38 из 53 (71,7%) с ПсА и 17 без ПсА. У 53 пациентов с ПсА BSA составлял в среднем $7,23 \pm 2,24\%$, PASI – $11,69 \pm 1,94$, DQI1 – $7,71 \pm 0,17$. У пациентов без ПсА – $11,44 \pm 2,78\%$, $14,94 \pm 4,29$ и $8,96 \pm 1,74$ соответственно. Значимых различий по этим параметрам у больных с ПсА и без него не было (рис. 4).

Представляем данные клинического наблюдения поражения суставов у больной псориазом на ранней стадии.

Больная Ш., 52 лет, обратилась к ревматологу с жалобами на боль и припухлость в дистальных межфаланговых суставах (ДМФС) кистей, правом лучезапястном, левом коленном суставах, плюснефаланговых суставах (ПлФС) правой стопы, также отмечались боль и ограничение движений в плечевых суставах и повышение температуры до 37,5 °С. Из анамнеза известно, что пациентка страдает подошвенным

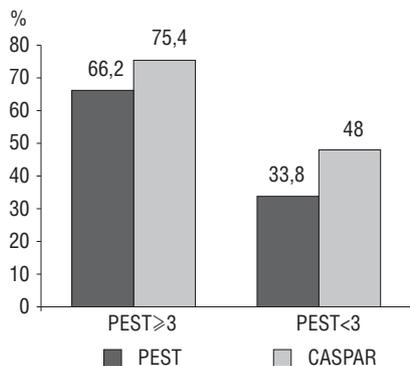


Рис. 1. Соответствие данных mPEST наличию ПсА у больных псориазом, %

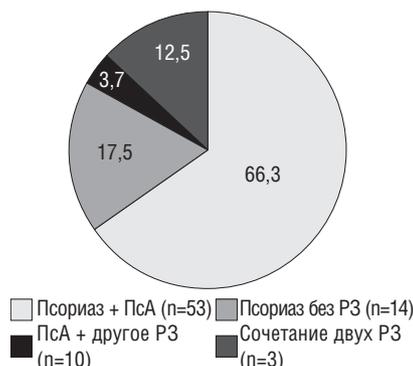


Рис. 2. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом (n=80), %

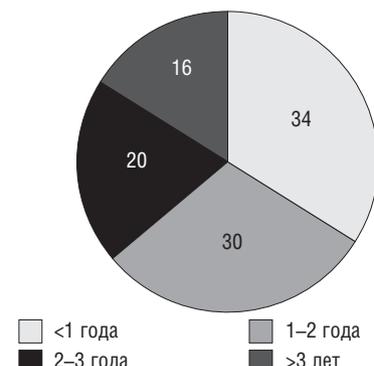


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от длительности ПсА (n=53), %

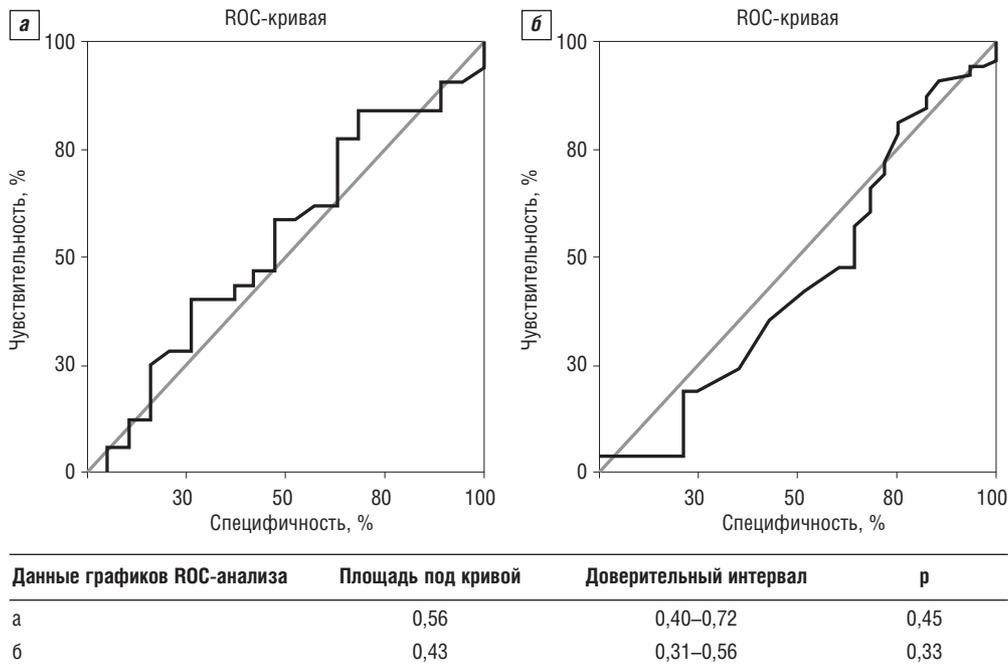


Рис. 4. Данные ROC-анализа (а и б)

псориазом в течение 1 года (рис. 5). Боль и припухлость ПлФС левой стопы появились около 2 мес назад, местно применяла мази с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – боли прошли. Через 2 нед появились боль и припухлость ДМФС кистей, затем быстрое вовлечение правого лучезапястного, левого коленного суставов, ПлФС правой стопы, плечевых суставов. Наблюдался субфебрилитет (37,5 °С) в течение 1 мес. Принимала диклофенак 100–150 мг/сут в течение месяца – без эффекта. Пациентка госпитализирована с диагнозом ПсА.

При осмотре отмечался артрит обоих плечевых, коленных суставов со сгибательной контрактурой слева, правого лучезапястного сустава, V правого пястно-фалангового сустава (ПФС), I межфаланговых, II–V правых и II и V левых ДМФС кистей, II–V ПлФС правой стопы (рис. 6–8). Число болезненных суставов составило 18 из 78 и 8 из 28, число припухших суставов – 18 из 76 и 8 из 28, индекс Ричи – 21, оценка боли пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 61 мм, оценка активности заболевания пациентом по ВАШ – 80 мм, оценка активности заболевания врачом по ВАШ – 80 мм. Воспалительных

боль в спине и ограничения подвижности позвоночника не было. DAS=5,69, DAS28=6,62, CDAI=32, SDAI=45,1, что соответствовало высокой активности заболевания. Проводились рентгенография и МРТ кистей и стоп (рис. 9–13).

За время наблюдения в клинике, несмотря на проведение активной противовоспалительной терапии НПВП и глюкокортикоидами внутрисуставно (в коленные суставы), отмечалось вовлечение в воспалительный процесс новых суставов: левого лучезапястного, обоих локтевых и голеностопных. Формировалась картина симметричного полиартрита.

На УЗИ коленных суставов (рис. 14) выявлены снижение эхоплотности, утолщение и васкуляризация при энергетическом доплеровском картировании в месте прикрепления медиальной коллатеральной связки к бедренной кости справа и в дистальном отделе собственной связки надколенника справа. Глубокий инфрапателлярный бурсит справа. Множественные энтезиты в области коленных суставов.

В связи со своеобразной клинической картиной был проведен дифференциальный диагноз между ПсА и РА. По критериям CASPAR (2006), разработанным для раннего ПсА, боль

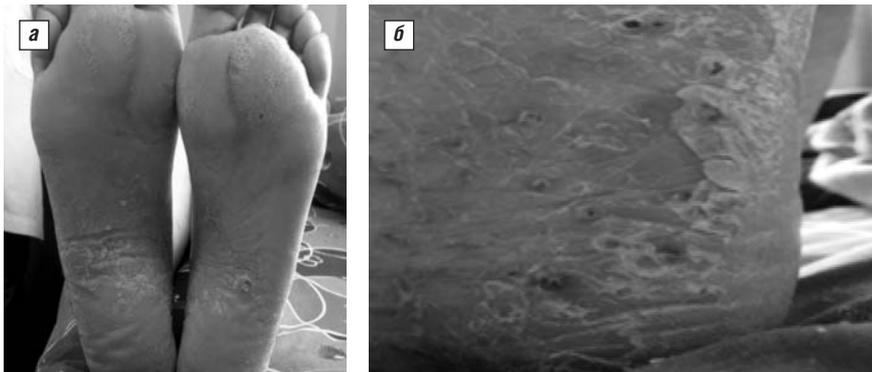


Рис. 5. Больная Ш. Пустулезный псориаз кожи подошвенной поверхности стоп (а, б). Псориаз подтвержден данными биопсии



Рис. 6. Больная Ш. Симметричный артрит ДМФС кистей с багрово-синюшной окраской кожи над суставами, припухлость правого лучезапястного сустава



Рис. 7. Больная Ш. Симметричный артрит коленных суставов (со сгибательной контрактурой левого коленного сустава)



Рис. 8. Больная Ш. Симметричный артрит ДМФС и ПлФС правой стопы



Рис. 9. Рентгенография кистей (прямая проекция): сужение щелей многих суставов, нечеткость контуров отдельных ДМФС

ная набирала минимальное количество баллов – 3 (псориаз – 2 балла и рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации – 1 балл), необходимые для установления этого диагноза. Она не соответствовала классическим критериям J. Moll и V. Wright (1973), так как была РФ-позитивна.

По критериям Института ревматологии РАМН (1989), разработанным группой сотрудников во главе с профессором Э.Р. Агабабовой, пациентка набирала 10 баллов (псориаз кожи: +5, артрит ДМФС пальцев кистей: +5, багрово-синюшное окрашивание кожи над пораженными суставами: +5, РФ-положительность: -5), что соответствовало диагнозу вероятного ПсА.

С другой стороны, по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. у больной определялось 5 признаков: 1) артрит трех и более суставных областей, 2) артрит суставов кистей (лучезяпестных суставов), 3) симметричный артрит, 4) РФ+, 5) рентгенологические изменения (эрозии, значительный околоуставной остеопороз пораженных суставов). Для подтверждения диагноза РА достаточно 4 признаков из 7.

По критериям ACR/Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2010 г. пациентка набирала максимальное количество баллов – 10: А. Припухлость и/или болезненность >10 суставов (как минимум один мелкий сустав), исключая ДМФС, I ПлФС и I запястно-пястные суставы – 5 баллов. В. РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) высокопозитивны – 3 балла. С. Повышение СОЭ/СРБ – 1 балл. D. Длительность синовита >6 нед – 1 балл. Для подтверждения диагноза РА достаточно 6 баллов.



Рис. 10. Рентгенография стоп (прямая проекция): немногочисленные кистовидные просветления в головках плюсневых костей. Эрозия основной фаланги I пальца левой стопы (стрелка). Костная пролиферация

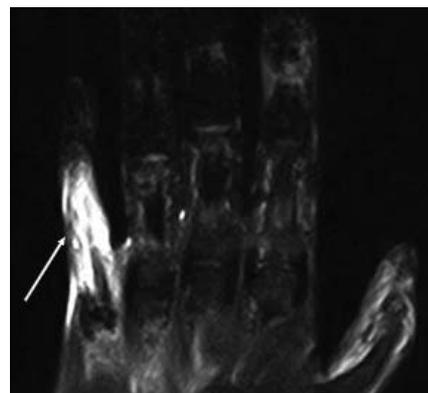
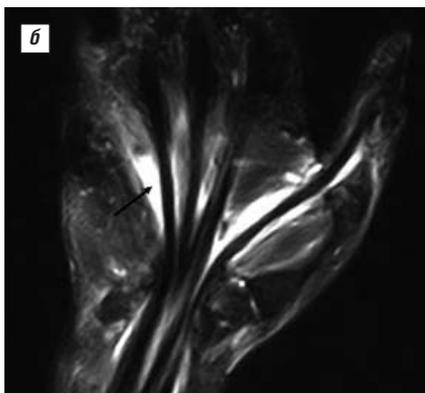
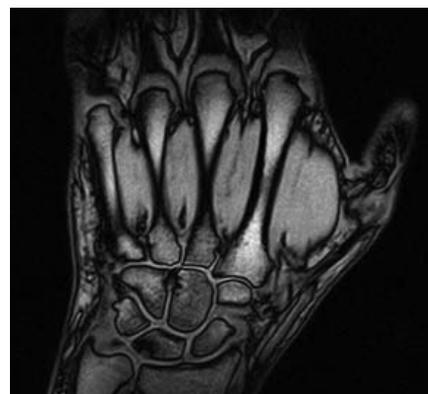


Рис. 11. МРТ правой кисти: а – эрозии головок I, III, V пястных костей (стрелки), б – тендовагиниты сгибателей пальцев, множественные синовиты (черная стрелка), отек мягких тканей V пальца (белая стрелка)

На основании анализа полученных данных пациентке был поставлен следующий диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный, очень ранняя стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия Пв), высокая активность (DAS28=6,62), АЦЦП (+), III функциональный класс. Псориаз, ладонно-подошвенная форма.

Динамическое наблюдение позволило подтвердить поставленный диагноз: через 3 мес, несмотря на активное лечение (НПВП, базисные противовоспалительные препараты), у больной появились ревматоидный узелок в области правого локтя, симметричный артрит проксимальных межфаланговых суставов и ПФС кистей, сохранялась высокая клиническая и лабораторная активность (см. таблицу).

Обсуждение

Данное исследование было проведено с целью определения распространенности ПсА и характера поражения костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST и критериев CASPAR [14].

У 30 из 53 (56,6%) пациентов с ПсА диагноз поставлен впервые. Это несколько больше, чем в исследовании М. Нагооп и соавт. [14], которые зафиксировали впервые установленный диагноз ПсА у 29%. Следует отметить, что в этом исследовании, как и у наших больных, тяжесть и распространенность поражения кожи у пациентов с ПсА и без ПсА значимо не отличалась и псориаз ногтей у пациентов с ПсА встречался значимо чаще ($p=0,041$). М. Radtke и соавт. [15] показали, что псориаз ногтей является предиктором тяжелого течения псориаза и увеличивает вероятность ПсА до 70–80%. V. Azevedo и соавт. [16] также показали взаимосвязь между развитием псориаза ногтей и ПсА, в особенности в сочетании с наследственным фактором.

Впервые нами выявлено, что скрининговый опросник PEST позволяет отобрать когорту пациентов, главным образом, с ранним ПсА (до 2 лет), что может иметь большое значение для дальнейшего обследования ревматологом и выбора адекватной терапии. Недавно М. Нагооп и соавт. [17] доказали высокую значимость раннего обращения больных псориазом к ревматологу для выявления ПсА. В группе из 283 пациентов с псориазом они показали, что при диагностической задержке даже в 6 мес от возникновения первых симптомов

на рентгенограмме уже видны признаки эрозий, что ухудшает КЖ и дальнейший прогноз заболевания.

Таким образом, наше исследование демонстрирует, что опросник mPEST в большинстве случаев позволяет своевременно выявить пациентов с ПсА на ранней стадии и направить их на консультацию к ревматологу для проведения клинично-инструментального обследования и уста-

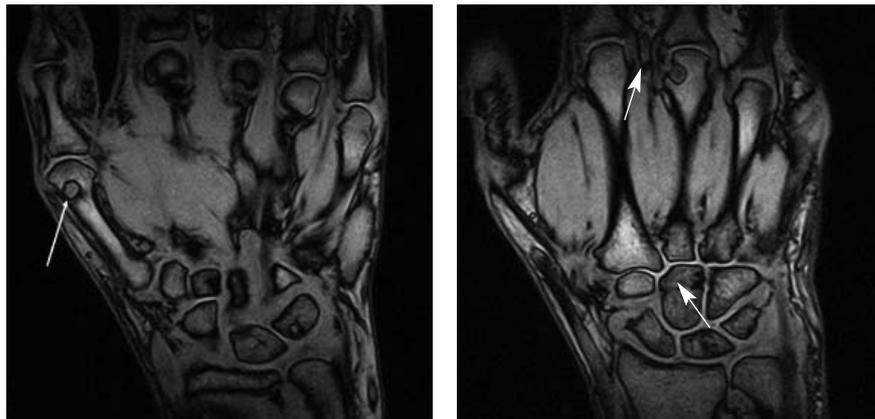


Рис. 12. МРТ левой кисти: эрозия головок I и III пястных костей и головчатой кости (стрелки), тендовагиниты сгибателей пальцев

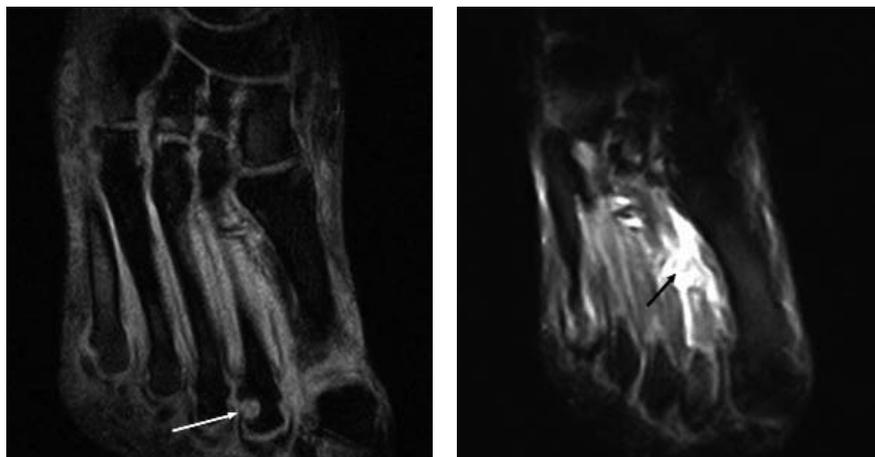


Рис. 13. МРТ правой стопы: эрозия головки II плюсневой кости (белая стрелка), тендовагинит (черная стрелка)

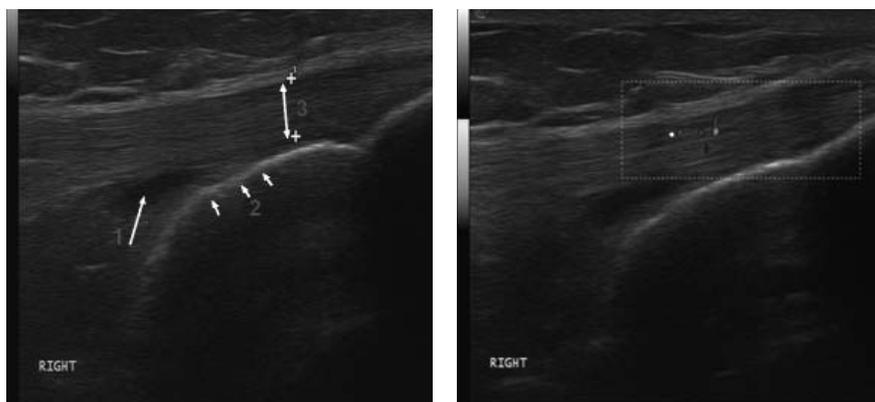


Рис. 14. УЗИ правого коленного сустава: а – глубокий инфрапателлярный бурсит дистального отдела собственной связки надколенника, большеберцовая кость; б – снижение эхоплотности и васкуляризация

Результаты исследования

Показатель	Значение
Гемоглобин	106 г/л
СРБ	131,0 мг/л
РФ IgM	193,0 МЕ/мл
АЦЦП	>200 Ед/мл
HLA-B27	Положительный
СОЭ (по Вестергрену)	87 мм/ч

новления точного диагноза, так как у больного псориазом может встречаться любое другое РЗ помимо ПсА, о чем свидетельствуют результаты нашей работы. Важность междисциплинарного взаимодействия дерматолога и ревматолога подтверждена в опубликованных недавно испанских рекомендациях по совместному скринингу и ведению пациентов с ПсА [18].

Таким образом, дифференциальная диагностика при поражении костно-суставного аппарата у больных псориазом основана на анализе данных комплексного обследования с применением скрининговых опросников, критериев CASPAR, УЗИ, МРТ, иммунологического исследования и др.

Одной из ключевых составляющих совершенствования дифференциальной диагностики у больных псориа-

зом в случае подозрения на ПсА является взаимодействие дерматологов, ревматологов, специалистов по лучевой диагностике.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Оптимизация клинично-инструментальных методов диагностики в выявлении раннего псориатического артрита у больных псориазом», утвержденной на заседании Ученого совета факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН от 19 июня 2012 г.

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.

Благодарности

Настоящее исследование было представлено в виде тезисов на II Евразийском Конгрессе ревматологов 20–23 мая 2014 г., Москва.

ЛИТЕРАТУРА

- Gelfand J, Gladman D, Mease P, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:573. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2005.03.046>.
- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:314–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x/>
- Garg A, Gladman D. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:733–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.061>.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21972>.
- Coates L, Helliwell P. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res*. 2010;62(7):965–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20155>.
- Логонова ЕЮ, Коротаева ТВ. Ранний псориатический артрит. Научно-практическая ревматология. 2008;(6):47–55. [Loginova EYu, Korotaeva TV. Early psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(6):47–55. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-490>.
- Красненко СО, Логонова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ. Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, рентгенологического и клинического исследования кистей и стоп у больных с ранним псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):149–53. [Krasnenko SO, Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV. Comparative characterization of the data of magnetic resonance imaging, X-ray and clinical studies of the hand and foot joints in patients with early psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):149–53. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-642>.
- Ibrahim G, Buch M, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:469–74.
- Gladman D, Schentag CT, Tom BD, et al. Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:497–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.089441>.
- Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):2058–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes187>.
- Thomas C, Finlay A. The «handprint» approximates to 1% of the total body surface area whereas the 'palm minus the fingers' does not [letter]. *Br J Dermatol*. 2007;157:1080–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08183.x>.
- Langley R, Ellis C. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:563–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.012>.
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000250839>.
- Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2012;0:1–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201706>.
- Radtke M, Langenbruch A, Herberger K. Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study. *Patient Relat Outcome Meas*. 2011;2:1–6.
- Azevedo V, Buiar P. Risk factors and predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(2):233–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962013000200008>.
- Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204858>.
- Canete J, Dauden E, Queiro R. Recommendations for the coordinated management of psoriatic arthritis by rheumatologists and dermatologists: a delphi study. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:216–32.

Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп

Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М.

ГБОУ ВПО «Уральский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Екатеринбург, Россия
620000, Екатеринбург,
ул. Репина, 3

Ural State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Ekaterinburg, Russia
3, Repin St.,
Yekaterinburg 620000

Контакты: Елена
Николаевна Гладкова;
gen4605@mail.ru

Contact:
Elena Gladkova;
gen4605@mail.ru

Поступила 30.06.14

Эпидемиологические характеристики остеопоротических переломов в России изучены недостаточно.

Целью данного исследования являлась оценка частоты остеопоротических переломов в старших возрастных группах городской популяции Среднего Урала.

Материал и методы. Исследование проводилось в Первоуральске, типичном промышленном городе Среднего Урала, с общей численностью населения 160 860 человек, в том числе 54 189 жителей старше 50 лет (20 746 мужчин и 33 443 женщин), что составило 33,7% всего населения города. В исследование были включены жители в возрасте 50 лет и старше, перенесшие переломы проксимального отдела бедренной кости (ППОБ), дистального отдела предплечья (ПДОП), дистального отдела голени, ребер либо хирургической шейки плеча за период с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2009 г. Статистический анализ проводился с применением программ Биостатистика, Microsoft Excel 2007, MedCalc (демо-версия). Полученные данные обрабатывались с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа.

Результаты. За двухлетний период в изучаемой выборке лиц 50 лет и старше г. Первоуральска был зарегистрирован 1371 перелом, включая ППОБ, ПДОП, переломы плечевой кости, дистального отдела голени и ребер. Из них 383 (27,9%) перелома произошло у мужчин и 988 (72,1%) – у женщин. Частота всех переломов составила 1265,0 на 100 тыс. жителей в возрасте 50 лет и старше (1477,1 среди женщин и 923,1 среди мужчин). У женщин чаще встречались ПДОП, частота которых составляла 787,9 случаев на 100 тыс. населения, у мужчин – переломы ребер (368,7 на 100 тыс.).

Как показали результаты исследования, в самых старших возрастных группах преобладают определенные типы переломов. Так, частота ПДОП, переломов дистального отдела голени снижается, а частота ППОБ и переломов плеча, напротив, увеличивается, что, вероятно, обусловлено несколькими причинами: возрастным снижением костной массы; увеличением частоты падений с возрастом; мышечной слабостью и нарушением координации движений, изменяющих механизм падения и повышающих риск перелома бедра и плечевой кости.

Ключевые слова: остеопоротические переломы; эпидемиология.

Для ссылки: Гладкова ЕН, Ходырев ВН, Лесняк ОМ. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):643–649.

AN EPIDEMIOLOGICAL SURVEY OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN OLDER RESIDENTS FROM THE MIDDLE URALS Gladkova E.N., Khodyrev V.N., Lesnyak O.M.

The epidemiological characteristics of osteoporotic fractures in Russia have been inadequately studied.

Objective: to estimate the incidence rate of osteoporotic fractures in the old age groups of an urban population in the Middle Urals.

Subjects and methods. The survey was performed in Pervouralsk, a typical industrial town in the Middle Urals, with a total of 160,860 people, including 54,189 dwellers over 50 years of age (20,746 men and 33,443 women), which amounted to 33.7% of the general population of the town. The survey covered its residents aged 50 years and over who had fractures of the proximal hip (FPH), distal forearm (FDF), distal shin, ribs, or surgical neck of the humerus between 1 January 2008 and 31 December 2009. Statistical analysis was made applying the programs Biostatistics, Microsoft Excell 2007, and MedCalc (demo-version). The findings were processed using parametric and nonparametric statistical methods.

Results. During two years, 1371 fractures, including FPH, FDF, fractures of the humerus, distal shin, and ribs, were registered in the examined sample of persons aged 50 years and over from Pervouralsk. 383 (27.9%) of these fractures occurred in men and 988 (72.1%) in women. The incidence rate of all fractures was 1265.0 per 100,000 inhabitants aged 50 years and over (1,477.1 for women and 923.1 for men). FDF were more common in women, the incidence was 787.9 cases per 100,000 population; costal fractures – in men (386.7 per 100,000).

The investigation has shown that certain types of fractures are predominant in the oldest age groups. Thus, the incidence rate of FDF and fractures of the distal shin decreases while that of FPH and fractures of the humerus increases with age, which is likely to be due to several causes: an age-related decline in bone mass; an increase in the frequency of falls with age; muscle weakness and movement discoordination, which alter the mechanism of fall and increase the risk of femoral and humeral fractures.

Key words: osteoporotic fractures; epidemiology.

Reference: Gladkova EN, Khodyrev VN, Lesnyak OM. An epidemiological survey of osteoporotic fractures in older residents from the Middle Urals. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):643–649.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-643-649>

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и повышение риска переломов. ОП в России, как и во всем мире, является одной из важнейших проблем здравоохранения. Каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина в возрасте 50 лет и старше в нашей стране имеют низкую минеральную плотность кости, соответствующую ОП [1]. Вместе с тем медицинскую значимость и социально-экономическое бремя ОП определяют его осложнения – низкоэнергетические переломы. Информация об эпидемиологии остеопоротических переломов представляет большой практический и научный интерес с точки зрения понимания важности проблемы ОП для здравоохранения конкретной страны. Немаловажен и тот факт, что предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) модель прогнозирования 10-летней вероятности остеопоротических переломов FRAX [2], широко внедряемая во всем мире, конструируется отдельно для каждой страны на основе знания точной эпидемиологии остеопоротических переломов, в первую очередь, перелома проксимального отдела бедренной кости (ППОБ).

К настоящему времени мы располагаем данными единственного крупного многоцентрового исследования эпидемиологии основных остеопоротических переломов, проведенного в 16 городах Российской Федерации в 1992–1997 гг. под руководством ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [3]. В нем оценивалась частота только двух локализаций переломов – ППОБ и дистального отдела предплечья (ПДОП). При этом частота новых случаев ППОБ в России существенно ниже, чем в большинстве стран Западной Европы [4], тогда как частота ПДОП превышает аналогичные показатели для этих стран. Вместе с тем эпидемиология переломов ребер, проксимального отдела плеча и дистального отдела голени в России не изучалась, хотя пренебрежение ими ведет к недооценке бремени ОП.

Цель исследования – оценить частоту остеопоротических переломов в старших возрастных группах городской популяции Среднего Урала.

Материал и методы

Исследование проводилось в Первоуральске, типичном промышленном городе Среднего Урала, с общей численностью населения 160 860 человек, в том числе 54 189 жителей старше 50 лет (20 746 мужчин и 33 443 женщины), что составило 33,7% всего населения города.

В исследование были включены жители в возрасте 50 лет и старше, перенесшие ППОБ, ПДОП, переломы дистального отдела голени, ребер либо хирургической шейки плеча за период с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2009 г. Повторные ППОБ, ПДОП, переломы плеча, голени, ребер за анализируемый период у одного и того же пациента рассматривались как новые случаи. В исследование были отобраны только переломы, обусловленные минимальной травмой (низкоэнергетические). Случаи переломов, полученных в результате автомобильной катастрофы, падения с большой высоты и других проявлениях высокоэнергетической травмы, были исключены. Пациенты с ППОБ, диагностированным на основании клинических симптомов, включались в исследование, если пациенту было невозможно провести рентгенологическое исследование либо он от него отказывался, а в ме-

дицинской документации имелось квалифицированное клиническое описание симптоматики с указанием результата исследования осевого давления на конечность (боль) и наружной ротации в тазобедренном суставе при согнутом колене (боль и невозможность выполнить движение). Все пациенты, которым не выполнялась рентгенография, были в обязательном порядке осмотрены хирургом.

При планировании исследования мы исходили из предположения, что пациенты с ПДОП, переломами шейки плеча, голени и ребер в подавляющем большинстве случаев обращаются за специализированной травматологической помощью и, как следствие, эти переломы обязательно регистрируются в документах травматологического отделения и травматологического пункта. Поэтому валидная информация о частоте таких переломов была получена при анализе журналов обращения травматологического пункта, журналов госпитализации и отказов от госпитализации в стационарное травматологическое отделение.

Что касается пациентов с ППОБ, мы предположили, что часть из них могут не обращаться за специализированной травматологической помощью и, следовательно, не регистрируются в документах этой службы. Таким образом, нам было необходимо организовать сбор полноценной информации о пациентах с ППОБ.

Мы организовали систему регистрации ППОБ следующим образом. Управлением здравоохранения городского округа Первоуральск было издано распоряжение «О внедрении мониторинга пациентов с остеопорозом, осложненным переломом шейки бедра». Это распоряжение обязало всех медицинских работников, вовлеченных в оказание помощи пациентам с ППОБ, сообщать о каждом случае ППОБ, заполняя соответствующее извещение. В итоге на время проведения данного исследования был создан регистр больных с ППОБ.

С целью исключения повторной регистрации больного при неоднократных обращениях за медицинской помощью проводилась верификация всех случаев по алфавиту с указанием инициалов, даты рождения и даты перелома.

Статистический анализ проводился с применением программ Биостатистика, Microsoft Excel 2007, MedCalc (демо-версия). Полученные данные обрабатывались с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа.

Количественные признаки предварительно исследовались на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднеарифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), признаки, отличающиеся от нормального распределения, – в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей].

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось при помощи t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, использовался критерий Манна–Уитни. Анализ частоты качественных признаков проводился при помощи таблиц сопряженности (критерий χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность. При небольшом количестве наблюдений или если ожи-

даемые значения в любой из клеток таблицы сопряженности были <5 , применялся точный метод Фишера (двусторонний вариант). Детерминанты изучаемых исходов определялись расчетом отношения шансов. Многофакторный анализ для оценки выживаемости проведен с использованием метода биномиальной логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

За двухлетний период в изучаемой выборке лиц 50 лет и старше г. Первоуральска был зарегистрирован 1371 перелом, включая ППОБ, ПДОП, переломы проксимального отдела плечевой кости, дистального отдела голени и ребер. Из них 383 (27,9%) перелома произошло у мужчин и 988 (72,1%) – у женщин.

Частота всех переломов составила 1265,0 на 100 тыс. жителей в возрасте 50 лет и старше (1477,1 на 100 тыс. среди женщин и 923,1 на 100 тыс. среди мужчин). Частота новых случаев низкоэнергетических переломов (см. таблицу) была выше у женщин, чем у мужчин (соотношение мужчин и женщин – 1:1,6; $p < 0,001$). У женщин наиболее высокие показатели наблюдались при ПДОП и составляли 787,9 случая на 100 тыс. населения, у мужчин – при переломах ребер (368,7 на 100 тыс.).

Медиана возраста пациентов, вошедших в исследование, составила 66 [57; 74] лет: медиана возраста женщин – 68 [58; 76] лет, мужчин – 60 [54; 70] лет. Таким образом, возраст пациенток на момент травмы был больше, чем у мужчин ($p < 0,001$). Подобная закономерность наблюдалась и по каждой локализации переломов в отдельности. На рис. 1 и 2 представлена частота новых случаев всех переломов у мужчин и женщин.

Перелом проксимального отдела бедра. За период 2008–2009 гг. зарегистрировано 208 случаев ППОБ у лиц 50 лет и старше, из них 52 (25%) у мужчин и 156 (75%) у женщин. Медиана возраста пациентов, перенесших ППОБ в 2008–2009 гг., составила 77,5 [69; 84] года. При этом женщины были старше мужчин ($p < 0,001$).

Частота новых случаев ППОБ составила 191,9 на 100 тыс. населения в возрасте 50 лет и старше. У женщин

этот показатель был достоверно выше чем у мужчин: 233,2 и 125,4 на 100 тыс. населения соответственно ($p = 0,04$).

Частота ППОБ у мужчин и женщин в зависимости от возраста изменялась: у 50–54-летних женщин и мужчин она составляла соответственно 42,4 и 44,0 на 100 тыс., после чего увеличивалась. После 70 лет наблюдался статистически достоверный экспоненциальный рост частоты переломов с возрастом, что отражено на графике (см. рис. 1. и 2): для женщин $R^2 = 0,96$, для мужчин $R^2 = 0,92$. Так, у женщин старше 70 лет частота ППОБ удваивалась в каждой последующей возрастной группе. Максимальные показатели были зарегистрированы у женщин в возрасте 95–99 лет (4651,1 на 100 тыс. населения), у мужчин – в возрасте 85–89 лет (1869,2 на 100 тыс.).

Динамика роста частоты ППОБ с возрастом у мужчин и женщин различалась: у женщин в возрасте 95–99 лет отмечалось увеличение частоты ППОБ по сравнению с возрастной группой 50–54 лет в 109,8 раза, а у мужчин в возрасте 85–89 лет – в 42,5 раза.

Доля ППОБ в общей структуре переломов составляла 15,2% (15,8% у женщин, 13,6% у мужчин). Этот показатель изменялся с возрастом и у мужчин, и у женщин. У мужчин в возрасте 50–54 лет доля ППОБ была минимальна по отношению к переломам других локализаций (4,9%) и постепенно увеличивалась с возрастом. В возрастной группе 80–84 лет этот тип перелома уже доминировал в общей структуре и составлял 34,8% от всех переломов. В возрасте 85–89 лет доля ППОБ достигла 100%. У женщин в возрасте 50–59 лет удельный вес таких переломов составлял 3,9%, после чего этот показатель постоянно увеличивался. В возрастной группе 80–84 лет он составлял 35,4%, после чего продолжал расти и достигал 100% в возрасте 95–100 лет.

Перелом дистального отдела предплечья. ПДОП – один из наиболее распространенных в мире типов перелома у людей в возрасте 50 лет и старше. За двухлетний период было зарегистрировано 586 ПДОП: 71 (12,1%) из них – у мужчин и 515 (87,9%) – у женщин. Частота новых случаев ПДОП составила 540,7 на 100 тыс. населения (787,9 на 100 тыс. населения у женщин и 171,1 – у мужчин; $p < 0,001$).

Частота новых случаев низкоэнергетических переломов (на 100 тыс. населения) за 2008–2009 гг. в зависимости от времени года

Месяц	Локализация перелома				
	предплечье*	бедро	плечо*	ребра	голень*
Январь	46,1	13,8	19,4	11,1	24,9
Февраль	36,9	6,5	18,5	9,2	18,5
Март	69,2	17,5	20,3	19,4	27,7
Апрель	29,5	11,1	5,5	11,1	11,1
Май	37,8	18,5	10,1	16,6	12,9
Июнь	32,3	8,3	12,0	13,8	12,9
Июль	36,9	20,3	12,0	15,7	5,5
Август	31,4	12,9	10,1	11,1	7,4
Сентябрь	25,8	18,5	12,0	21,2	3,7
Октябрь	41,5	25,8	9,2	12,0	7,4
Ноябрь	66,4	14,8	17,5	17,5	21,2
Декабрь	87,7	24,0	23,1	20,3	20,3

Примечание. * – $p < 0,05$.

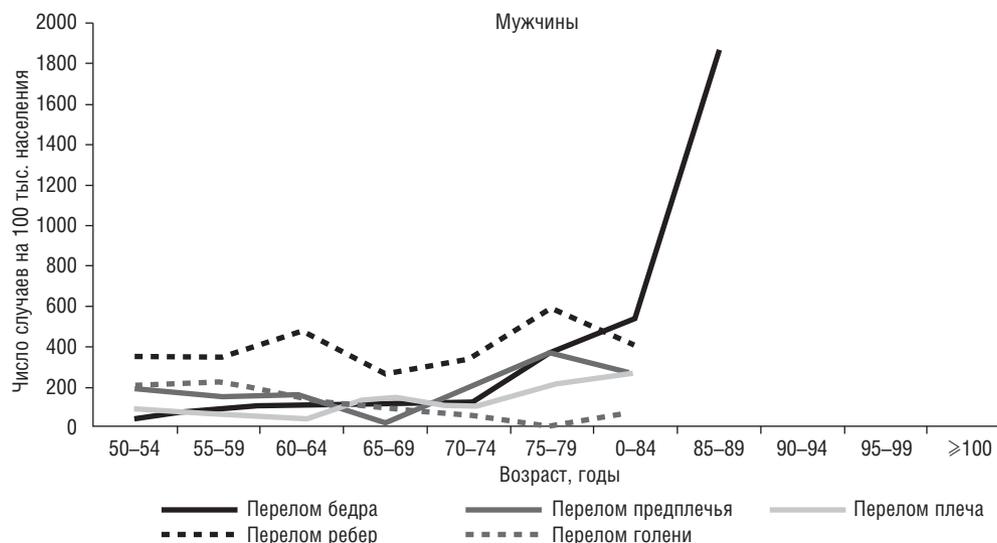


Рис. 1. Частота новых случаев переломов у мужчин

В целом, частота новых случаев ПДОП нарастала у женщин с возрастом ($p < 0,05$), достигая 1047,9 на 100 тыс. населения в возрастной группе 70–74 лет, после чего отмечалось ее снижение ($p = 0,04$). Наибольшая частота новых случаев ПДОП у мужчин выявлена в возрасте 80–84 лет и составила 272,5 на 100 тыс. населения. У мужчин старше 84 лет и у женщин старше 94 лет ПДОП не встречались.

Удельный вес ПДОП составил 42,7% (52,1% у женщин, 18,5% у мужчин). Значительно преобладая в структуре переломов у женщин, доля ПДОП у мужчин была в 2,8 раза меньше аналогичного показателя среди женщин ($p = 0,002$). ПДОП составлял у женщин более половины (52,1%) всех переломов. Однако в зависимости от возраста его доля в общей структуре переломов была разной. ПДОП доминировали в структуре переломов у женщин в возрасте 50–79 лет. Доля ПДОП была максимальной в возрасте 55–59 лет и составляла 68,9%, после чего на-

блюдалась тенденция к ее снижению. В старшей возрастной группе (85 лет и старше) этот показатель составил всего 16,5%.

Доля ПДОП у мужчин составила 22,5% в возрасте 50–54 лет, далее их частота была постоянной во всех возрастных группах за исключением группы 65–69 лет, когда она была минимальной и составила 5,3%.

Перелом проксимального отдела плечевой кости.

За 2 года исследования зарегистрировано 184 перелома проксимального отдела плечевой кости, 44 (23,9%) из них произошло у мужчин, 140 (76,1%) – у женщин. Медиана возраста пациентов 70,0 [59,0; 77,5] года. Мужчины с переломами плеча были моложе женщин: 65,0 [54,8; 72,5] года и 69,5 [59,4; 77,6] года соответственно ($p = 0,0066$). За двухлетний период частота новых случаев переломов плеча составила 169,8 на 100 тыс. населения: 106,1 случая на 100 тыс. у мужчин и 209,4 случая у женщин. Частота переломов плеча у женщин была достоверно выше, чем

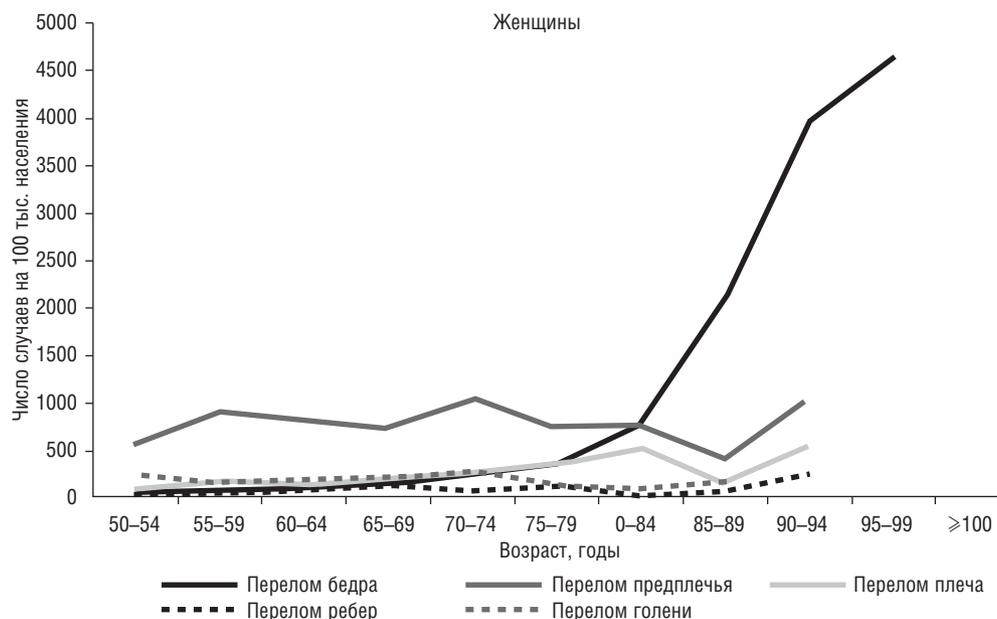


Рис. 2. Частота новых случаев переломов у женщин

у мужчин ($p=0,04$). Соотношение частоты у мужчин и женщин составило 1:2. Отмечалось нарастание частоты новых случаев переломов с возрастом как у мужчин, так и у женщин.

Удельный вес переломов проксимального отдела плечевой кости в структуре всех переломов составил 13,4%, без статистически значимых различий у мужчин (11,4%) и женщин (14,2%; $p=0,78$). Доля переломов проксимального отдела плеча у мужчин в возрасте 50–64 лет составила 8,2%, в возрастной группе 65–69 лет отмечалось статистически значимое ($p=0,01$) увеличение доли таких переломов и она достигла максимальных значений (21,1%). В возрасте 50–74 лет этот тип перелома составлял в среднем 12,3% в структуре переломов. В возрасте 75–84 лет удельный вес переломов плечевой кости увеличился в 1,8 раза по сравнению с возрастной группой 50–74 лет, после чего наблюдалось его снижение. В старшей возрастной группе (85–94 года) этот показатель был минимальным и составлял в среднем 7,9%.

Перелом ребер. За двухлетний период частота новых случаев переломов ребер составила 188,2 на 100 тыс. населения. Этот показатель у мужчин был выше, чем у женщин: 368,7 и 76,2 на 100 тыс. соответственно ($p=0,001$). Медиана возраста пациентов на момент перелома составила 61,0 [55,8; 71,0] года (у мужчин – 60,0 [54,0; 68,0], у женщин – 68,0 [60,0; 75,8] года).

Частота переломов ребер у женщин увеличивалась с возрастом, достигая максимальных показателей в возрастной группе 90–94 лет (264,55 на 100 тыс. населения), для мужчин зависимости этого показателя от возраста не выявлено.

В структуре переломов всех локализаций переломы ребер занимали 14,9% (39,9% у мужчин и 5,2% у женщин). Доля переломов ребер у мужчин была в 7,7 раза выше по сравнению с аналогичными показателями у женщин ($p=0,001$).

У мужчин в возрастной группе 50–79 лет удельный вес переломов ребер превалировал над остальными типами переломов. Максимальный показатель для переломов этой локализации наблюдался в возрасте 60–64 лет и составлял 50,9%, после чего он постепенно снижался, достигая 26,1% в возрасте 80–84 лет. В возрасте 85 лет и старше переломы ребер у мужчин не встречались. У женщин переломы ребер занимали от 2,3% (в возрасте 50–55 лет) до 8,8% (в возрасте 65–69 лет) в структуре всех переломов.

Перелом дистального отдела голени. За период исследования частота новых случаев переломов дистального отдела голени составила 174,4 на 100 тыс. населения: 151,8 у мужчин и 188,4 у женщин. Частота переломов голени у мужчин и женщин не различалась. Медиана возраста пациентов – 60 [54; 69] лет. Женщины с переломами дистального отдела голени были старше мужчин ($p=0,001$). Медиана возраста женщин – 63,5 [55,0; 71,0] года, мужчин – 56,0 [54,0; 60,8] года.

С возрастом и у мужчин, и у женщин отмечалось статистически значимое снижение частоты переломов дистального отдела голени ($p=0,03$).

Удельный вес переломов дистального отдела голени составил 13,8%, без статистически значимых различий у мужчин (16,4%) и женщин (12,8%). У мужчин в возрасте 50–59 лет доля переломов голени составила 23,9%.

В следующей возрастной группе (60–69 лет) этот показатель уменьшился в 1,6 раза. У женщин в возрасте 70–74 лет наблюдалась та же тенденция: доля переломов голени сократилась в 2,1 раза по сравнению с группой 60–69 лет и составила 7,3%. В возрасте 50–54 лет наблюдался максимальный удельный вес переломов этой локализации (23,4%), после чего отмечалась тенденция к снижению их доли в структуре (до 9,1% в возрасте 90–94 лет). В старших возрастных группах (80–89 лет) этот показатель составил в среднем 3,7%. В возрасте 90 лет и старше переломов голени не регистрировалось.

При анализе сезонных колебаний частоты переломов (см. таблицу) ее увеличение в холодные месяцы (ноябрь–март) отмечалось для таких локализаций, как дистальный ($p=0,006$) и проксимальный отделы плечевой кости ($p=0,0001$), дистальный отдел голени ($p<0,0001$). Вместе с тем частота ППОБ и переломов ребер статистически значимых сезонных колебаний не имела.

Обсуждение

В России изучение эпидемиологии остеопоротических переломов начато в 90-х годах XX в. Первые эпидемиологические исследования показали, что частота ППОБ среди людей 50 лет и старше значительно меньше, чем в других странах мира, в том числе европейских. В Российской Федерации, как и в других странах Восточной Европы и Центральной Азии, отмечается недостаток специально спланированных эпидемиологических исследований и данных официальной статистики, чтобы определить точные эпидемиологические характеристики последствий ОП [5]. Полученные нами результаты по эпидемиологии ППОБ схожи с показателями в таких странах, как Великобритания (114 на 100 тыс. у мужчин и 388 у женщин) [4] и Корея (162–137 и 250–263 на 100 тыс. населения соответственно) [6]. Данные у мужчин также сопоставимы с показателями в Швейцарии (153 на 100 тыс.) [7], Венгрии (223) [8], Нидерландах (198–308) [9], Сингапуре (152) [10]. Показатели частоты новых случаев ППОБ у мужчин более соответствуют другим странам, чем у женщин, что, по-видимому, связано с неодинаковой значимостью некоторых факторов риска развития ОП и его осложнений в отдельных странах и регионах у лиц разного пола.

Экспоненциальный рост ППОБ после 70 лет, который регистрируется практически во всех регионах мира, был выявлен и среди популяции жителей Первоуральска. Медиана возраста пациентов, перенесших ППОБ в 2008–2009 гг., составила 77,5 [69,0; 84,0] года. При этом женщины были старше мужчин ($p<0,001$), что связано с динамикой роста переломов после 70 лет, которая у женщин была интенсивнее, чем у мужчин. В целом полученные нами данные подтверждают общемировые представления о возрасте наибольшего риска остеопоротических переломов, хотя в странах Западной Европы с большей продолжительностью жизни и высоким экономическим статусом средний возраст находится в пределах 80 лет [4, 11]. ППОБ у жителей г. Первоуральска не носили сезонного характера; это связано с тем, что наибольшее количество травм у пожилых происходит внутри дома. Это подтверждается результатами работ разных авторов [12, 13]. Несмотря на предпринятые шаги по сбору информации, важно отметить: полной уверенности в том, что выявлены все случаи ППОБ, нет. Могут быть случаи, кото-

рые не попали в поле зрения, в том числе и врачей первичного звена. Нет также уверенности, что все участковые врачи, участвующие в сборе информации, делали это добросовестно. Часть пациентов могли умереть еще до вызова врача. Кроме того, рентгенография для подтверждения диагноза ППОБ проводилась только у 80,3% больных, поэтому не может быть полной уверенности в достоверности диагностики ППОБ.

Вместе с тем выявленные закономерности соответствуют общей эпидемиологической картине по ППОБ, характерной для других стран. ПДОП — один из наиболее распространенных типов перелома у людей в возрасте 50 лет и старше. Согласно результатам проведенного нами исследования, частота переломов предплечья составила 540,7 на 100 тыс. населения, что превысило показатели ряда стран Европы и США. В Рочестерском проспективном 50-летнем исследовании ежегодная частота переломов предплечья была примерно в 2 раза меньше и составила 269 на 100 тыс. (104,8 у мужчин и 399 у женщин) [14]. Однако наши данные сравнимы с показателями, полученными в Скандинавии, где частота ПДОП составила 650 на 100 тыс. (210 у мужчин и 1090 у женщин) [15]. Кроме того, полученные нами данные сопоставимы с результатами предыдущего российского исследования, где частота ПДОП составила 426,2 на 100 тыс. населения (201,6 среди мужчин и 563,8 среди женщин) [3].

ПДОП в г. Первоуральске достоверно чаще встречались у женщин, чем у мужчин, что согласуется с данными зарубежных и отечественных исследований [3, 15]. В большинстве стран частота ПДОП нарастает в возрасте от 50 до 65 лет, после чего стабилизируется на максимальном уровне или имеет тенденцию к уменьшению [16, 17]. В других странах, например в Швеции, частота переломов пропорционально нарастает с возрастом [18]. Многоцентровое российское исследование продемонстрировало отсутствие зависимости частоты переломов от возраста у мужчин, а также снижение частоты ПДОП у женщин после 70 лет [3]. В нашем исследовании частота новых случаев ПДОП у женщин также нарастала с возрастом, достигая максимального значения в возрастной группе 70–74 лет, после чего наблюдалось ее снижение.

Впервые в России мы получили данные по переломам плеча, ребер, дистального отдела голени. Следует отметить, что и в других регионах мира эпидемиологические характеристики этих типов переломов изучены плохо. Однако их изучение необходимо для полноценной оценки бремени ОП.

Частота новых случаев переломов плеча, выявленная в проведенном нами исследовании, составила 169,9 на 100 тыс. населения. При сравнении со странами Европы видно, что наш показатель приближается к таковому в Западной Европе, который составляет 130 на 100 тыс. населения, и в Южной Европе (125 на 100 тыс.) и значительно превышает частоту переломов плеча в восточной части Европы (70 на 100 тыс.). Однако он оказался ниже, чем в Скандинавии — 315,0 на 100 тыс. населения [8, 11, 15]. Вместе с тем нами были подтверждены следующие эпидемиологические характеристики переломов проксимального отдела плечевой кости: преобладание у женщин (соотношение мужчин и женщин составило 1:2), нарастание частоты с возрастом у мужчин и женщин.

Частота переломов ребер составила 188,2 на 100 тыс. населения: 368,7 у мужчин и 76,2 у женщин. Ее соотношение у женщин и мужчин составило 1:4,8. Немногочисленные эпидемиологические исследования переломов ребер в мире также продемонстрировали, что эта локализация перелома чаще встречается у мужчин, чем у женщин [5, 19]. В нашем исследовании было выявлено нарастание частоты переломов ребер с возрастом у женщин. Это согласуется с данными зарубежных исследований [5, 19, 20]. Однако в нашей работе такой закономерности для мужчин выявлено не было, переломы ребер одинаково часто встречались во всех возрастных группах, что противоречит результатам, полученным в других исследованиях [5, 19, 20]. Возможно, данное различие связано с более высокой частотой переломов ребер у мужчин в возрастных группах 50–70 лет в Российской Федерации. Это может быть обусловлено разной физической активностью мужчин и женщин в этом возрастном периоде, а также большим риском падений у мужчин в силу более длительной профессиональной деятельности по сравнению с лицами женского пола. Нельзя исключить и влияние хронического алкоголизма, увеличивающего риск падений, которому чаще подвержены мужчины.

Частота новых случаев переломов дистального отдела голени составила 174,4 на 100 тыс. населения: 151,8 у мужчин и 188,4 у женщин. Показатели частоты переломов голени у мужчин и женщин не различались. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,2. В нашем исследовании было подтверждено, что, в отличие от других типов остеопоротических переломов, частота переломов дистального отдела голени не нарастает ни у мужчин, ни у женщин, и отмечено ее снижение с возрастом. Этот факт может быть объяснен тем, что перелом дистального отдела голени относится к травматическим и не связан со снижением костной плотности [21].

Вместе с тем необходимо отметить следующую закономерность, обнаруженную в исследовании: в самых старших возрастных группах преобладают определенные типы переломов. Так, частота ПДОП, переломов дистального отдела голени снижается, а частота ППОБ и переломов плеча, напротив, увеличивается. Аналогичные данные были получены в США, Швеции, Австралии и Японии [22–25], что, вероятно, обусловлено несколькими причинами: во-первых, возрастным снижением костной массы; во-вторых, увеличением частоты падений с возрастом; в-третьих, мышечной слабостью и нарушением координации движений, изменяющих механизм падения и повышающих риск перелома бедра и плечевой кости. Кроме того, необходимо учитывать снижение физической активности лиц старшего возраста, являющееся фактором риска перелома шейки бедра [1].

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. Беневоленская ЛИ, редактор. Эпидемиология остеопороза и переломов: Руководство по остеопорозу. Москва: БИНОМ; 2003. С. 10–54. [Benevolenskaya LI, editor. *Epidemiologiya osteoporoz i perelomov: Rukovodstvo po osteoporozu* [Epidemiology of osteoporosis and changes: Guide to osteoporosis]. Moscow: BINOM; 2003. P. 10–54.]
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0543-5>.
3. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ, Аникин СГ и др. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России. Остеопороз и остеопатии. 1999;(3):2–6. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI, Anikin SG, et al. Frequency of changes of proximal department of a femur and distal department of a forearm among urban population of Russia. *Osteoporoz i osteopatii.* 1999;(3):2–6. (In Russ.)]
4. Johnell O, Gullberg B, Allander E, et al.; MEDOS Study Group. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):298–302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01623186>.
5. Лесняк ОМ. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Остеопороз и остеопатии. 2011;(2):3–6. [Lesnyak OM. Audit of a condition of a problem of osteoporosis in countries of Eastern Europe and Central Asia 2010. *Osteoporoz i osteopatii.* 2011;(2):3–6. (In Russ.)]
6. Lim S, Koo BK, Lee EJ, et al. Incidence of hip fractures in Korea. *J Bone Miner Metab.* 2008;26:400–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-007-0835-z>.
7. Chevalley T, Guille E, Herrmann FR, et al. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991–2000): reversal of a secular trend. *Bone.* 2007;40:1284–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.12.063>.
8. Pentek M, Horvath C, Boncz I, et al. Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999–2003. *Osteoporos Int.* 2008;19(2):243–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0453-6>.
9. Boereboom FTJ, de Groot RRM, Raymakers JA, et al. The incidence of hip fractures in the Netherlands. *Netherlands J Med.* 1991;38:51–8.
10. Koh LKH, Saw SM, Lee JJM, et al. National Working Committee on Osteoporosis. Hip fracture incidence rates in Singapore 1991–1998. *Osteoporos Int.* 2001;12(4):311–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980170121>.
11. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporosis fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000;11:669–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980070064>.
12. Crawford JR, Parker MJ. Seasonal variation of proximal femoral fractures in the United Kingdom. *Injury.* 2003;34(3):223–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-1383\(02\)00211-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-1383(02)00211-5).
13. Chesser TJ, Howlett I, Ward AJ, et al. The influence of outside temperature and season on the incidence of hip fractures in patients over the age of 65. *Age and Ageing.* 2002;31(5):343–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/31.5.343>.
14. Melton LJ 3rd, Amadio PC, Crowson CS, et al. Long-term trends in the incidence of distal forearm fractures. *Osteoporos Int.* 1998;8:341–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980050073>.
15. EPOS Group. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2002;13:565–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980200074>.
16. Melton LJ 3rd. Epidemiology of fractures. In: Osteoporosis: etiology, diagnosis and management, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. P. 225–47.
17. Endres HG, Dasch B, Lungenhausen M, et al. Patients with femoral or distal forearm fracture in Germany: a prospective observational study on health care situation and outcome. *BMC Public Health.* 2006;6:87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-6-87>.
18. Brogren E, Petranek M, Atroshi I. Incidence and characteristics of distal radius fractures in a southern Swedish region. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-8-48>.
19. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2000;12:417–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980170112>.
20. Wildner M, Clark DE. Hip fracture incidence in East and West Germany: reassessment ten years after Unification. *Osteoporos Int.* 2001;12:136–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980170146>.
21. WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. Geneva. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;919:1–218.
22. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, et al. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 1997;7:414–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00004149>.
23. Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, et al. Health burden of hip in other fractures in Australia beyond 2000: projections based on the Geelong Osteoporosis Study. *Med J Aust.* 1999;170:467–70.
24. Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, et al. Age and gender specific rate of fractures in Australia: a population based study. *Osteoporos Int.* 1999;10:240–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980050222>.
25. Melton LJ 3rd, Cooper C. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: *Osteoporosis.* 2nd ed. Vol.1. San Diego: Academic Press; 2001. P. 557–67.

Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение

Коротаева Т.В.

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

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

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Contact: Tatiana Korotaeva tatianakorotaeva@gmail.com

Поступила 30.09.14



Т.В. Коротаева – старший научный сотрудник отдела ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Определение, эпидемиология, патогенез псориатического артрита (ПсА)
2. Классификация ПсА
3. Клиническая картина заболевания
4. Диагностика ПсА
5. Коморбидность у больных ПсА
6. Оценка активности заболевания и ответа на терапию
7. Лечение ПсА

В лекции приведены основные сведения о псориатическом артрите (ПсА) – хроническом воспалительном заболевании суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов. Описана эпидемиология заболевания, рассмотрены современные представления о его патогенезе, факторы, влияющие на развитие ПсА у больных псориазом. Приведены классификация и клинические формы ПсА. Указано, что к основным клиническим проявлениям заболевания относят: периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит. Отмечено, что диагноз заболевания устанавливают на основании выявления типичных клинических и рентгенологических признаков с использованием критериев CASPAR. Скрининг ПсА осуществляют дерматолог, ревматолог, врач общей практики путем активного выявления жалоб, характерных клинических и рентгенологических признаков поражения суставов, и/или позвоночника, и/или энтезисов, а также с использованием скрининговых опросников. Приведены сведения о том, что у больных ПсА отмечается повышенный риск развития ряда заболеваний: сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, ожирения, метаболического синдрома, воспалительных заболеваний кишечника и др. Цель современной фармакотерапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Рассмотрены группы лекарственных средств, применяемых при лечении заболевания, в частности приведены сведения о генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП), зарегистрированных в Российской Федерации для лечения ПсА. Указано, что большинство пациентов демонстрируют хороший ответ на этот вариант терапии уже через 3–6 мес от начала лечения, однако у части из них развивается первичная неэффективность. В этом случае рекомендуется смена одного ГИБП на другой. У некоторых пациентов при применении ГИБП развивается вторичная неэффективность лечения, что в первую очередь обусловлено появлением нейтрализующих антител и снижением концентрации препарата в крови. Отмечено, что сопутствующая терапия метотрексатом повышает приверженность пациентов с ПсА терапии ГИБП.

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):650–659.

PSORIATIC ARTHRITIS: CLASSIFICATION, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, TREATMENT Korotaeva T.V.

The lecture gives basic information about psoriatic arthritis (PsA), a chronic inflammatory disease of the joints, spine, and entheses from a group of spondyloarthritis. It describes the epidemiology of the disease and considers current ideas on its pathogenesis and factors influencing the development of PsA in psoriatic patients. The classifi-

cation and clinical forms of PsA are presented. The major clinical manifestations of the disease are indicated to include peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, and spondylitis. The diagnosis of the disease is noted to be established on the basis of its detected typical clinical and radiological signs, by applying the CASPAR criteria. A dermatologist, rheumatologist, and general practitioner screen PsA, by actively detecting complaints, characteristic clinical and radiological signs of damage to the joints, and/or spine, and/or entheses and by using screening questionnaires. There are data that patients with PsA are observed to be at higher risk for a number of diseases type 2 diabetes mellitus hypertension, coronary heart disease, obesity, metabolic syndrome, inflammatory bowel diseases, etc. The aim of current pharmacotherapy for PsA is to achieve remission or minimal activity of clinical manifestations of the disease, to delay or prevent its X-ray progression, to increase survival, to improve quality of life in patients, and to reduce the risk of comorbidities. The paper considers groups of medicines used to treat the disease, among other issues, information about biological agents (BA) registered in the Russian Federation for the treatment of PsA. Most patients are mentioned to show a good response to this therapy option just 3–6 months after treatment initiation; however, some of them develop primary inefficiency. In this case, switching one BA to another is recommended. Some patients using a BA develop secondary treatment inefficiency, which is firstly due to the appearance of neutralizing antibodies and to the decrease of blood drug concentrations. Concurrent methotrexate therapy is noted to improve adherence to BA therapy in patients with PsA.

Key words: psoriatic arthritis; psoriasis; biological agents.

Reference: Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: Classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):650–659.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-650-659>

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СПА), которое обычно наблюдается у больных псориазом. В настоящее время ПсА относят к подгруппе периферических СПА, в клинической картине которых наблюдается, главным образом, воспаление периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (дактилит, теносиновит), но может также отмечаться и воспаление в аксиальных структурах – телах позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленениях (сакроилиит).

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) заболевание квалифицируется как:

M07* – Псориатические и энтеропатические артропатии;

M07.0* – Дистальная межфаланговая псориатическая артропатия (L40.5+);

M07.2* – Псориатический спондилит (L40.5+);

M07.3* – Другие псориатические артропатии (L40.5+).

ПсА выявляют у 6–42% больных псориазом. По данным популяционных исследований, в разных странах заболеваемость ПсА составляет 3–8 на 100 тыс. населения, распространенность – 0,05–1,2%.

ПсА может развиваться в любом возрасте, мужчины и женщины болеют одинаково часто. В основном ПсА развивается постепенно, редко – остро. У 70% больных псориатическое поражение кожи появляется раньше поражения суставов, позвоночника или энтезисов, у 20% – они развиваются одновременно, у 15–20% – ПсА возникает до первых клинических проявлений псориаза [1].

Этиология ПсА не известна, первичная профилактика не разработана. Заболевание является результатом взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды. Имеются данные о наследственной предрасположенности к развитию псориаза и ПсА. И тот, и другой считают Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ23, и хемокинов [2].

Ожирение и табакокурение рассматриваются в качестве факторов, повышающих риск развития ПсА у больных псориазом, особенно у лиц молодого возраста [3] (табл. 1).

Классификация псориатического артрита. Клинические формы ПсА представлены в табл. 2.

В когорте из 130 пациентов с ПсА, находящихся под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, преимущественно дистальная форма заболевания отмечена у 5%, асимметричный олигоартрит – у 25%, асимметричный полиартрит – у 63%, ревматоидоподобная форма – у 3%, мутилирующий артрит – у 5% [5].

Клиническая картина. К основным клиническим проявлениям ПсА относят: периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит.

Периферический артрит. У 68–75% пациентов воспаление суставов возникает позже псориаза. Корреляция между выраженностью псориаза и тяжестью артрита обычно отсутствует. В то же время наличие псориатического поражения волосистой части головы, ногтей, особенно с повреждением ногтевого матрикса (клинически проявляется в виде симптома «занозы», «масляного пятна», краевого онихолизиса), считают предикторами возникновения ПсА у больных псориазом. Нередко активизация псориаза ногтей у больных ПсА предшествует или возникает одновременно с артритом ДМФС кистей. Это связано с тем, что в настоящее время тяжелый псориаз ногтей рассматривают как воспаление энтезиса (энтезит).

Клинически периферический артрит проявляется болью, припухлостью, ограничением подвижности суставов. Характерные признаки – асимметричное, часто хаотичное

Таблица 1 Факторы, влияющие на развитие ПсА у больных псориазом

Факторы	Описание
Внешние	Травма
	Инфекция
Внутренние	Психозомоциональное перенапряжение, стрессы
	Генетическая предрасположенность к развитию псориаза и ПсА
	Нарушение нейроэндокринных и иммунных (цитокиновых, хемокиновых) механизмов регуляции
	Ожирение Табакокурение

Таблица 2 Клинические варианты ПсА [4]

Клинические варианты ПсА	Основная характеристика
Преимущественное поражение ДМФС кистей и стоп (дистальная форма)	Классическое изолированное поражение ДМФС кистей и/или стоп наблюдается у 5% больных ПсА. Вовлечение ДМФС наряду с другими суставами часто наблюдают при других клинических вариантах ПсА
Асимметричный моно-/олигоартрит	Встречается у большинства (до 70%) больных ПсА. Обычно вовлекаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, а также межфаланговые суставы кистей и стоп, при этом общее число воспаленных суставов не превышает 4
Симметричный полиартрит (ревматоидоподобная форма)	Наблюдается у около 15–20% пациентов с ПсА. Характеризуется вовлечением парных суставных областей, как при РА. Часто наблюдают асимметричный полиартрит пяти или более суставов
ПсС – преимущественное поражение позвоночника	Характеризуется воспалительным поражением позвоночника, КПС, как при АС, часто сочетается с периферическим артритом, редко (до 5%) наблюдают изолированный спондилит
Мультирующий артрит	Редкая клиническая форма ПсА, наблюдается у 5% больных, характеризуется распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп с формированием «телескопической деформации», укорочения, разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей. В то же время локальный (ограниченный) остеолиз суставных поверхностей может развиваться при всех клинических вариантах ПсА

Примечание. ДМФС – дистальные межфаланговые суставы, РА – ревматоидный артрит, ПсС – псориатический спондилит, КПС – крестцово-подвздошные сочленения, АС – анкилозирующий спондилит.

тичное вовлечение отдельных суставов кистей или стоп, осевой артрит (одновременное воспаление трех суставов одного пальца), артрит ДМФС кистей, I плюснефаланговых суставов (ПлФС), I запястно-пястных суставов кистей (т. е. суставы исключения для РА), а также I межфаланговых суставов (МФС) кистей и стоп, возможно изолированное вовлечение одного или двух коленных суставов с накоплением большого количества внутрисуставного выпота.

Дактилит (син. воспаление пальца) – острое или хроническое воспаление пальца, типичный признак ПсА, наблюдается у 39% больных, особенно на ранней стадии заболевания. Возникает, главным образом, в результате одновременного воспаления сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев, отека мягких тканей, может сопровождаться артритом МФС пальца. Проявляется болью, равномерной припухлостью всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отеком пальца, болевым ограничением сгибания, формируется характерная для ПсА «сосискообразная» деформация пальца. Дактилит является прогностически неблагоприятным фактором в отношении развития эрозий суставов.

В ряде случаев на ранней стадии ПсА наблюдают умеренно выраженное воспаление сухожилий сгибателей пальцев кистей и стоп (тендинит) без утолщения пальца, проявляющееся болезненностью по ходу сухожилия при пальпации, ограничением сгибания.

Энтезис проявляется болью, иногда припухлостью в точках энтезисов (места прикрепления сухожилий к костям). При ПсА часто поражаются пяточные области. Типичная локализация – место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости, верхний край надколенника, края (крылья) подвздошных костей, трохантеры, остистые отростки тел позвонков.

Псориатический спондилит – преимущественное поражение позвоночника, часто наблюдается в сочетании с периферическим артритом. Изолированный ПсС (как идиопатический АС) наблюдается редко (до 5% случаев). В целом поражение позвоночника может наблюдаться при любой клинической форме ПсА, по некоторым оценкам, у 25–70% больных. Клинически ПсС про-

является воспалительной болью в спине (ВБС) по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society – Международное общество по изучению спондилоартритов) 2009 г. (см. раздел «Диагностика псориатического артрита») в любом отделе позвоночника, главным образом, в шейном и поясничном, скованностью, особенно при фиксированных позах и в утреннее время, ограничением подвижности позвоночника в трех плоскостях (горизонтальная, фронтальная, сагиттальная), снижением экскурсии грудной клетки, у части больных отмечается боль в грудной клетке при дыхании, а также болезненность при пальпации остистых отростков тел позвонков. ВБС может быть как длительной, так и кратковременной. Нередко ПсС протекает малосимптомно, без заметных функциональных нарушений, несмотря на наличие грубых синдесмофитов и/или паравертебральных оссификатов, выявляемых при рентгенографии позвоночника.

К другим поражениям аксиального скелета при ПсА относят сакроилиит (воспаление КПС), часто асимметричный. Клинически проявляется перемежающейся болью в ягодицах или ВБС. Для ПсА характерно медленное рентгенографическое прогрессирование сакроилиита, при длительном течении ПсА полный анкилоз КПС наблюдается у 6% больных.

Факторы неблагоприятного прогноза при ПсА [6]:

- полиартрит,
- эрозии суставов,
- потребность в активном лечении при первом визите к врачу,
- предшествующий прием глюкокортикоидов,
- увеличение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ).

Диагностика псориатического артрита. Общие рекомендации. При псориазе может развиваться любое ревматическое заболевание (РЗ). Диагноз ПсА устанавливают, в первую очередь, на основании выявления типичных клинических и рентгенологических признаков. Ревматоидный фактор (РФ) в крови обычно отсутствует. В редких случаях (12 и 17% соответственно) обнаруживают РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), главным образом, в низких титрах. У 40–60% больных биомаркеры воспаления (СОЭ, уровень СРБ) остаются нормальными. У 1/3 пациентов выявляют НЛА-

B27-антиген. Анализ синовиальной жидкости не дает специфических результатов, иногда обнаруживается высокий цитоз.

Инструментальная диагностика ПсА включает минимально обязательное стандартное рентгенографическое исследование кистей, стоп, таза (в прямой проекции) и переходного отдела позвоночника (нижнегрудной с захватом поясничного) в боковой проекции. По показаниям выполняется рентгенография других суставов и отделов позвоночника, вовлеченных в патологический процесс. Данные исследования проводятся не чаще чем один раз в год. Характерные рентгенологические изменения при ПсА: сужение суставной щели, костная ремодуляция (резорбция концевых фаланг, крупные эксцентрические эрозии, остеолит – деформация по типу «карандаш в стакане») и костные пролиферации (краевые костные разрастания, периоститы, энтезофиты и костные анкилозы), асимметричный двусторонний или односторонний сакроилиит, паравертебральные оссификаты и краевые синдесмофиты [7]. Для ранней диагностики воспалительных изменений в суставах (синовит), позвоночнике (спондилит) или оссификациях (сакроилиит), а также сухожильно-связочном аппарате (энтезит, тендинит) используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) высокого разрешения или скинтиграфию скелета [7].

Диагноз ПсА устанавливается на основании критериев CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006) [8], согласно которым пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и 3 балла или более из 5 категорий, представленных в табл. 3.

Диагноз спондилита при псориатическом артрите устанавливают при выявлении 2 из 4 признаков [9]:

1. Наличие ВБС по критериям ASAS (2009) и/или перемежающейся боли в ягодицах.

2. Ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.

3. Признаки двустороннего сакроилиита II стадии или одностороннего III–IV стадии (по Kelgren) на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофиты или паравертебральные оссификаты на рентгенограмме позвоночника в боковой или прямой проекции.

4. Выявление при МРТ активного сакроилиита (остеит/отек костного мозга в области КПС в STIR-режиме или T1 с подавлением жира).

Критерии ASAS для воспалительной боли в спине (2009). Боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью (длительностью >3 мес) присутствуют 4 из 5 нижеследующих признаков:

- начало в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после пробуждения).

Скрининг ПсА осуществляют дерматолог, ревматолог, врач общей практики путем активного выявления жалоб, характерных клинических и рентгенологических признаков поражения суставов, и/или позвоночника, и/или энтезисов, а также с использованием скрининговых опросников. При несвоевременной диагностике и те-

рапии ПсА возрастает риск прогрессирования болезни (появления эрозий) и развития функциональных нарушений. В исследовании D.Kane и S.Pathare [10] у 47% больных ПсА были обнаружены эрозии суставов через 2 года от начала болезни.

Все пациенты с псориазом при наличии суставных жалоб должны быть осмотрены врачом-ревматологом с целью ранней диагностики ПсА, предупреждения развития деструкций суставов и функциональных нарушений [11]. Врачи-специалисты, осуществляющие лечение и наблюдение за больными псориазом, должны помнить о возможности развития у данной категории больных ПсА [12, 13].

Коморбидность у больных псориатическим артритом.

У больных ПсА отмечается повышенный риск развития ряда заболеваний: сахарного диабета (СД) 2-го типа, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), ожирения, метаболического синдрома, болезни Крона, гиперлипидемии, воспалительных заболеваний кишечника, увеита, эписклерита, депрессии, алкоголизма, лимфомы, неалкогольного поражения печени (гепатоза) [14–16]. Необходимо своевременно направлять пациентов к профильным врачам-специалистам. Возможность наличия сопутствующих заболеваний необходимо учитывать при назначении терапии [17].

Псориаз и ПсА являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлено повышение значения стандартного показателя смертности больных ПсА по сравнению с популяционными показателями, при этом основными причинами летальных исходов (36,2%) являются сердечно-сосудистые расстройства. В исследованиях на крупных выборках больных ПсА (более 3000 человек) показано повышенное по сравнению с популяцией распространение атеросклероза – в 1,4 раза, ИБС – в 1,3 раза, заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения, – в 1,6 раза, СД 2-го типа – в 1,5 раза, гиперлипидемии – в 1,2 раза, артериальной гипертензии – в 1,3 раза [18]. При ПсА и псориазе у половины пациентов выявляют метаболический синдром, нарушения сердечной проводимости, признаки атеросклероза в виде утолщения комплекса интима–медиа сонных артерий [19–21].

Не реже 1 раза в год у больных ПсА целесообразно контролировать индекс массы тела (ИМТ), липидный профиль, артериальное давление, выполнять электро-

Таблица 3 Критерии CASPAR

Признаки	Баллы
1. Псориаз:	
псориаз в момент осмотра	2
псориаз в анамнезе	1
семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей:	
точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный результат теста на РФ (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
припухлость всего пальца в момент осмотра	1
дактилит в анамнезе (зафиксированный ревматологом)	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

кардиографическое исследование сердца и скрининг на наличие СД [22].

Всем больным с ПсА необходимо придерживаться здорового образа жизни, который включает регулярные физические упражнения, контроль за ИМТ (в пределах 18,5–24,5), снижение потребления алкоголя и отказ от курения [23, 24].

ПсА необходимо дифференцировать с РА, подагрой, реактивным артритом), остеоартрозом (ОА), АС. На этапе скрининга в крови определяют СОЭ, уровень СРБ высокочувствительным методом (мг/л), наличие РФ высокочувствительным методом (кроме метода «латекс-тест») и/или АЦЦП.

Следует учитывать характер течения артрита, иммунологические показатели, при необходимости в крови определяют уровень мочевой кислоты, проводят анализ синовиальной жидкости, где определяют цитоз и/или кристаллы моноурата натрия; при подозрении на РеА исследуют соскоб эпителия уретры на хламидии (методом посева на культуру клеток), кал на сальмонеллы, иерсинии, шигеллы (посев), в случае наличия примеси крови в стуле проводят колоноскопию для исключения воспалительного заболевания кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит).

Оценка активности заболевания и ответа на терапию.

В ходе оценки активности и влияния терапии на периферический артрит оценивают число болезненных суставов (ЧБС) из 68 и число припухших суставов (ЧПС) из 66, ДМФС не учитывают.

Оценивают височно-нижнечелюстные, грудноключичные, ключично-акромиальные, плечевые, локтевые, лучезапястные суставы, I–V пястно-фаланговые (ПФС), I МФС, II–V проксимальные МФС, II–V ДМФС кистей, тазобедренные (оценивают только боль при пассивных движениях), коленные, голеностопные, суставы предплюсны, I–V ПлФС, I МФС, II–V проксимальные МФС.

Для оценки активности ПсА пациентом и врачом, а также выраженности боли используют 100-миллиметровую визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) или 5-балльную шкалу Likert, от 1 – «отлично» до 5 – «очень плохо».

Ответ на терапию оценивают по специально разработанному для ПсА критерию PsARC (**P**soriatic **A**rthritis **R**esponse **C**riteria), а также Европейской антиревматической лиги (EULAR).

Критерий PsARC:

- 1) ЧБС из 68,
- 2) ЧПС из 66,
- 3) общая оценка активности ПсА врачом по 5-балльной шкале Likert: «отлично» – 1, «хорошо» – 2, «удовлетворительно» – 3, «плохо» – 4, «очень плохо» – 5.
- 4) общая оценка активности ПсА больным по 5-балльной шкале Likert: «отлично» – 1, «хорошо» – 2, «удовлетворительно» – 3, «плохо» – 4, «очень плохо» – 5.

Улучшение:

- 1) уменьшение общей оценки активности ПсА пациентом или врачом на 1 пункт и более;
- 2) уменьшение ЧБС или ЧПС на 30% и более.

Ухудшение:

- 1) увеличение общей оценки активности ПсА пациентом или врачом на 1 пункт и более;
- 2) увеличение ЧБС или ЧПС на 30% и более.

Ответ на терапию:

1) улучшение двух из четырех указанных критериев, причем один из них – ЧБС или ЧПС;

2) не допускается ухудшение ни одного из показателей.

Оценка эффективности предпринятой терапии у пациентов с ПсА осуществляется в сроки, предусмотренные индивидуально для каждого лекарственного препарата.

Для оценки воспалительной активности при ПсА могут быть использованы индексы DAS и DAS28.

$$DAS = 0,54 \cdot \sqrt{IP} + 0,065 \cdot (ЧПС) + 0,330 \cdot \ln(COЭ) + 0,0072 \cdot (OЗП) \quad (1),$$

где IP – индекс Ричи, ЧПС – из 66, СОЭ по Вестергрену, мм/ч, ОЗП – общая оценка здоровья пациентом по ВАШ, мм.

Пороговые значения DAS для определения активности ПсА: высокая активность – $DAS < 3,7$, умеренная – $2,4 \leq DAS \leq 3,7$, низкая – $1,6 \leq DAS < 2,4$, ремиссия – $DAS < 1,6$.

$$DAS28 = 0,56 \cdot (\sqrt{ЧБС}) + 0,28 \cdot (\sqrt{ЧПС}) + 0,70 \cdot \ln(COЭ) + 0,014 \cdot (OЗП) \quad (2),$$

где ЧБС – из 28, ЧПС – из 28.

Для расчета DAS28 оценивают следующие суставы: плечевые, локтевые, лучезапястные, I–V ПФС, I МФС, II–V проксимальные МФС кистей, коленные.

Пороговые значения DAS28: высокая активность ПсА – $DAS28 > 5,1$, умеренная – $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$, низкая – $2,6 \leq DAS28 < 3,2$, ремиссия $DAS28 < 2,6$.

Критерий PsARC используется для мониторинга эффективности терапии у больных ПсА с преимущественным поражением периферических суставов [25].

Для оценки эффективности терапии определяют изменение числа пальцев с дактилитом в процессе наблюдения.

При изучении влияния терапии на энтезит оценивают динамику энтезиального индекса LEI (**L**eeds **E**nthestis **I**ndex), который вычисляют суммированием уровня пальпаторной болезненности в баллах в 6 парных точках прикрепления энтезисов: ахиллово сухожилие, латеральный надмышечок плечевой кости, медиальный мышечок бедренной кости. Градации: 0 – «нет боли», 1 – «боль есть», максимально 6 баллов.

Для оценки активности и влияния терапии на спондилит сравнивают изменения индекса активности AC BASDAI (**B**ath **A**nkylating **S**pondylitis **D**isease **A**ctivity **I**ndex).

BASDAI < 4 – без нарушения функции, соответствует низкой активности ПсС;

BASDAI > 4 – без нарушения функции и **BASDAI < 4** в сочетании с нарушением функции – умеренная активность;

BASDAI > 4 в сочетании с нарушением функции – соответствует высокой активности;

BASDAI используется для мониторинга эффективности терапии у больных ПсА с активным поражением позвоночника [26].

Уменьшение BASDAI на 50% (**BASDAI 50**) свидетельствует о наличии ответа на терапию.

Оценка функционального статуса больных ПсА проводится с помощью индекса HAQ.

Эффективность терапии при псориазе определяют на основании динамики индекса тяжести и распространенности PASI (Psoriasis Area Severity Index) и общей площади поражения кожи псориазом – BSA (Body Surface Area, %). Терапию следует считать эффективной при уменьшении PASI по сравнению с исходным значением не менее чем на 50% (оптимально на 75 или 90%) – ответ PASI 50/75/90 или уменьшение BSA [17, 25].

Индекс PASI до 10 баллов соответствует легкой степени заболевания, 11 баллов и более – среднетяжелой и тяжелой степени псориаза.

Расчет BSA – одна ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. При распространенном псориазе ($BSA \geq 10\%$) рассчитывают PASI.

Расчет PASI – композитная оценка эритемы (Э), инфильтрации (И), шелушения (Ш) и площади псориагической бляшки (S).

Для расчета PASI тело условно разделяют на четыре области: голова (г), туловище (т), руки (р), ноги (н).

Для каждой из них оценивают:

1. Площадь псориагического поражения кожи – S (определяют сначала в процентах из расчета того, что на голове одна ладонь пациента соответствует 10%, на туловище – 3,3%, на руках – 5%, на ногах – 2,5%, а затем в баллах: 0 – нет псориаза, 1 – псориазом поражено <10% площади любой из указанных частей тела, 2 – псориазом поражено от 10 до 29%, 3 – от 30 до 49%, 4 – от 50 до 69, 5 – от 70 до 89%, 6 – от 90 до 100%.

2. Эритему, инфильтрацию и шелушение определяют в баллах: 0 – отсутствие псориаза, 1 – минимальная выраженность, 2 – умеренная, 3 – значительная, 4 – максимальная. Формула расчета:

$$\begin{aligned} \text{PASI} = & [0,1 \cdot (\text{Эг} + \text{Иг} + \text{Шг}) \cdot \text{S}] + [0,2 \cdot \\ & (\text{Эр} + \text{Ир} + \text{Шр}) \cdot \text{S}] + [0,3 \cdot (\text{Эт} + \text{Ит} + \text{Шт}) \cdot \\ & \text{S}] + [0,4 \cdot (\text{Эн} + \text{Ин} + \text{Шн}) \cdot \text{S}] \end{aligned} \quad (3).$$

Диапазон изменений от 0 до 72 баллов.

Для оценки тяжести псориаза и ответа на терапию используют дерматологический индекс качества жизни – DLQI (Dermatology Life Quality Index; Finlay, 1994). PASI и DLQI используются для мониторинга эффективности терапии у больных ПсА с активным псориазом.

Активный ПсА – это ЧБС или ЧПС ≥ 1 , и/или энтезит, и/или дактилит, и/или наличие воспалительной боли в спине (спондилит).

Лечение псориагического артрита. По современным представлениям, ПсА – гетерогенное, потенциально опасное заболевание, в основе лечения которого лежит мультидисциплинарный подход. Терапия ПсА выбирается совместно больным, врачом-ревматологом и врачом-дерматологом. Лечение поражения костно-суставного аппарата должен заниматься ревматолог, при клинически значимом псориазе лечение больного проводится совместно с дерматологом [17].

Цель фармакотерапии – достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедления или предупреждения рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Выбор тера-

пии должен быть основан на тесном взаимодействии врача и пациента [17].

Ремиссия ПсА – это отсутствие любых клинических симптомов заболевания (артрита, дактилита, энтезита, теносиновита, спондилита, минимальная активность псориаза) [27].

Минимальная активность ПсА признается при наличии любых 5 из 7 следующих критериев [28]:

- ЧБС ≤ 1 ;
- ЧПС ≤ 1 ;
- PASI ≤ 1 или BSA $\leq 3\%$;
- ОБП ≤ 15 мм;
- ОЗП ≤ 20 мм;
- НАQ $\leq 0,5$;
- число воспаленных энтезисов ≤ 1 ,

где ЧБС – из 68, ЧПС – из 66, PASI и BSA – индексы тяжести и распространенности псориаза, ОБП – оценка боли пациентом по ВАШ, мм, ОЗП – оценка активности заболевания пациентом по ВАШ, мм, НАQ (Health Assessment Questionnaire) – опросник оценки качества жизни.

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а также внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) [2, 17, 29, 30].

При ПсА эффективность лечения рекомендуется оценивать каждые 3–6 мес, а при необходимости изменять схему лечения в зависимости от достижения цели терапии – ремиссии или минимальной активности ПсА [17, 30].

Нестероидные противовоспалительные препараты. При ПсА НПВП рекомендуют для уменьшения симптомов артрита при отсутствии противопоказаний. НПВП не влияют на прогрессирование деструкции суставов и прогноз заболевания [17, 31]. Нет доказательств преимущества какой-либо одной группы НПВП при ПсА, а также того, что на фоне терапии НПВП становятся более выраженными проявления псориаза, хотя отдельные клинические наблюдения описаны [17, 29].

Глюкокортикоиды. Доказательств эффективности системного лечения ГК и внутрисуставного введения ГК, основанных на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), нет. Системное лечение ГК не проводится в связи с высоким риском обострения (утяжеления) псориаза [30]. При моно-/олигоартрите, контролируемом полиартрите, дактилите, теносиновите, энтезитах различной локализации (в пяточной, локтевой области) проводят локальное введение ГК в суставы, в область прикрепления сухожилий к костям, а также по ходу сухожилий [32]. При этом следует избегать введения препарата непосредственно в ткань сухожилия.

Базисные противовоспалительные препараты. У больных с активным ПсА и факторами неблагоприятного прогноза БПВП – метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (СУЛЬФ) или циклоспорин А (ЦсА) – следует назначать как можно раньше (длительность ПсА от нескольких недель до 2 лет).

У больных с активным ПсА и псориазом первым средством БПВП следует назначать МТ [17]. Лечение МТ следует начинать с дозы 10 мг/нед с увеличением на 5 мг каждые 2–4 нед (до 25 мг/нед) в зависимости от эффективности

и переносимости [17, 33]. При этом парентеральное введение препарата обеспечивает большую биодоступность при меньшем риске возникновения нежелательных реакций (НР) [34, 35]. При наличии противопоказаний для лечения МТ или плохой переносимости следует назначить другие БПВП с учетом тяжести псориаза и артрита [30].

На фоне лечения МТ обязателен прием 5–10 мг/нед фолиевой кислоты через 24 ч после приема (введения) МТ [34]. Перед его назначением следует оценить факторы риска НР (прием алкоголя), исследовать лабораторные параметры — уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), альбумин, креатинин, глюкоза, липиды, клинический анализ крови, тест на беременность, маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), выполнить рентгенографию грудной клетки.

В начале лечения МТ и при увеличении его дозы до достижения стабильной (допустимой для пациента) необходимо проводить контроль уровня АЛТ/АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), щелочной фосфатазы, креатинина, клинического анализа крови — каждые 2 нед в течение 2 мес, а затем каждые 3 мес; клиническую оценку НР и факторов риска следует проводить во время каждого визита пациентов [17]. В РКИ не доказана способность БПВП влиять на проявления дактилита, энтезита и спондилита, а также задерживать рентгенологическое прогрессирование [35].

При ПсА минимальной или умеренной активности в сочетании с распространенными формами псориаза, включая пустулезный псориаз и эритродермию, препаратом выбора является ЦсА в дозе 2,5–5 мг/кг [36]. Комбинированное лечение МТ и ЦсА не рекомендуется в связи с высоким риском развития НР [37].

ЦсА назначают из расчета 2,5–5 мг на 1 кг массы тела в сутки. При достижении клинического результата дозу препарата постепенно снижают до полной отмены. В случае постоянно рецидивирующего течения псориаза и невозможности полной отмены препарата назначают минимально эффективную дозу на длительное время, но не более 2 лет, в связи с возможным нефротоксическим и гепатотоксическим действием, а также кардиоваскулярным риском (повышение артериального давления — АД).

ЛЕФ обычно используется в дозе 20 мг/сут с предшествующей нагрузочной дозой 100 мг/сут в течение 3 дней. В одном клиническом наблюдении отмечена способность ЛЕФ задерживать рентгенологическое прогрессирование после 1 года терапии. Токсический профиль ЛЕФ — низкий. Возможно повышение уровня АЛТ и/или АСТ, АД. Реже встречаются диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз.

СУЛЬФ применяют в нарастающей дозе. Лечение начинают с 500 мг/сут, еженедельно прибавляя по 500 мг до лечебной дозы 2 г/сут. Его действие начинается через 6–8 нед, наибольший эффект наступает через 12–16 нед. При отсутствии эффекта целесообразно увеличить дозу препарата до 3 г/сут. Обычно больные хорошо переносят лечение. Возможно повышение уровней трансаминаз крови (АСТ, АЛТ), креатинина, снижение количества клеток крови, гастралгии. В связи с риском камнеобразования в почках в течение всего срока лечения пациентам рекомендуется поддерживать питьевой режим и употреблять $\geq 1,5$ –2 л воды в сутки.

Оценка эффективности БПВП проводится через 3 и 6 мес с момента начала терапии, когда специалистом должно быть принято решение о необходимости ее коррекции.

Генно-инженерные биологические препараты. В настоящее время в Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО α : инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ) и моноклональные антитела к ИЛ 12/23 устекинумаб (УСТ) [38–42].

Перед назначением ГИБП обязательным является скрининг на туберкулез (проба Манту или диаскинтест/квантифероновый тест, рентгенография органов грудной клетки, при необходимости — компьютерная томография легких, консультация фтизиатра), который повторяют через каждые 6 мес терапии [43].

При ПсА ингибиторы ФНО α уменьшают активность артрита, энтезита, дактилита, спондилита, псориаза, задерживают прогрессирование рентгенологических изменений суставов и улучшают функциональное состояние больных; различий по эффективности и переносимости препаратов этой группы нет [44, 45]. Ингибиторы ФНО α используют как в режиме монотерапии, так и в сочетании с МТ. Сопутствующий прием МТ уменьшает выработку нейтрализующих антител (НАТ) к ингибиторам ФНО α и повышает приверженность больных данной терапии [44, 45]. Среди ГИБП наиболее низкий уровень образования НАТ — при применении ЭТЦ и ГЛБ, а также УСТ.

УСТ активно воздействует на клинические проявления псориаза и одновременно на основные признаки ПсА (артрит, дактилит, спондилит, энтезит), а также задерживает рентгенологическое прогрессирование в суставах. При неэффективности одного ингибитора ФНО α пациента переключают на лечение другим ингибитором ФНО α или УСТ [46, 47]. Влияние терапии на симптомы артрита оценивают каждые 3 мес по критерию PsARC [48]. Предшествующий прием ингибиторов ФНО α не снижает эффективность УСТ. Возможно применение УСТ в режиме монотерапии или в сочетании с МТ [48, 49].

Ингибиторы ФНО α рекомендуются к применению у больных с активным ПсА, не достигших ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения МТ (или, при невозможности его использования, другим БПВП) в максимально допустимых (адекватных) дозах в течение ≥ 3 –6 мес, а также при наличии или появлении (в динамике) эрозий суставов, несмотря на прием БПВП [17, 50]. Ингибиторы ФНО α рекомендуются больным с активным энтезитом и/или дактилитом и недостаточным ответом на лечение НПВП и локальное введение ГК [50, 51].

Ингибиторы ФНО α назначают больным с активным ПсС (BASDAI >4), функциональными нарушениями, отсутствием эффекта от НПВП в течение более чем 4 нед [52]. Ингибиторы ФНО α могут быть назначены больным с активным ПсА при наличии факторов неблагоприятного прогноза (см. выше), клинически значимом псориазе даже без предшествующего назначения БПВП [17, 24]. В единичных открытых наблюдательных исследованиях реальной клинической практики есть данные о комбинации АДА с СУЛЬФ, ЛЕФ или ЦсА (в дозе до 2,5 мг/кг) [53].

ИНФ (Ремикейд) вводят в дозе 3–5 мг/кг внутривенно. АДА (Хумира) вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. ЭТЦ (Энбрел) вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю. ГЛМ (Симпони) также вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 28 дней. УСТ (Стелара) вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 45 мг по схеме: 0–4–я недели, далее каждые 12 нед. Длительность лечения для всех перечисленных ГИБП составляет от 12 нед до 1 года.

При выборе ГИБП учитывают его стоимость при длительном применении, доступность для пациента, быстроту наступления ожидаемого клинического эффекта на суставы и псориаз. Большинство пациентов с ПсА демонстрируют хороший ответ на терапию ГИБП уже через 3–6 мес от начала лечения, однако у части из них эффект может отсутствовать или быть недостаточным, развивается первичная неэффективность. В этом случае рекомендуется смена одного ГИБП на другой. У некоторых пациентов при применении ГИБП возможно развитие вторичной неэффективности лечения, что, главным образом, связано с появлением нейтрализующих антител к препарату. Вторичная неэффективность («ускользание эффекта») развивается на любом сроке терапии, риск ее возникновения может быть снижен сопутствующим приемом МТ, при возникновении вторичной неэффективности рекомендуется смена одного ГИБП на другой, с меньшей иммуногенностью. Ответ на лечение вторым и последующими ГИБП может быть ниже.

Рассматривая возможности немедикаментозного лечения ПсА, следует отметить, что предположительно эффективны стандартные физиотерапевтические методы (ультразвук с гидрокортизоном, лазеротерапия, криотерапия, иглорефлексотерапия), лечебная гимнастика (при поражении позвоночника), санаторно-курортное лечение [3, 29] (водолечение в регионах с сероводородными и радоновыми источниками).

Фармакотерапия при различных формах заболевания представлена в табл. 4–7.

Таблица 4 Лечение периферического артрита при ПсА

Активность периферического артрита	Лечение
Низкая, без факторов неблагоприятного прогноза	НПВП, локальная терапия ГК
Умеренная или высокая, без факторов неблагоприятного прогноза	БПВП: МТ, СУЛЬФ, ЛЕФ, ЦсА
Умеренная или высокая, при наличии факторов неблагоприятного прогноза	Ингибиторы ФНО α , УСТ

Таблица 5 Общие рекомендации по лечению спондилита при ПсА

Активность спондилита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, физиотерапия, обучение пациентов, обезболивание, лечебная физкультура
Умеренная или высокая в сочетании с функциональными нарушениями	Ингибиторы ФНО α , УСТ

Таблица 6 Общие рекомендации по лечению энтезита при ПсА

Активность энтезита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, локальная терапия ГК, физиотерапия
Умеренная или высокая в сочетании с функциональными нарушениями	НПВП, БПВП, ингибиторы ФНО α , УСТ

Таблица 7 Общие рекомендации по лечению дактилита при ПсА

Активность дактилита	Лечение
Поражение ограниченного числа пальцев без эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП, локальная терапия ГК
Поражение многих пальцев, появление эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП, локальная терапия ГК, БПВП, ингибиторы ФНО α , УСТ

ЛИТЕРАТУРА

- Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol*. 2009;Suppl 83:28–9.
- Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management *Ann Rheum Dis*. 2011;70 (Suppl):77–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.140582>.
- Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1273–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201299>.
- Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55–78. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(73\)90035-8](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(73)90035-8).
- Коротаева ТВ. Псориазический артрит: клиника, диагностика, патогенез, лечение, маркеры кардиоваскулярного риска. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: НПО «Медиа-Графика»; 2013. 309 с. [Korotaeva TV. *Psoriaticeskii artrit: klinika, diagnostika, patogenez, lechenie, markery kardiovaskulyarnogo riska* [Psoriatic arthritis: clinic, diagnostics, pathogenesis, treatment, markers of cardiovascular risk]. Nasonov EL, editor. Moscow: NPO «Media-Grafika»; 2013. 309 p.]
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):14–7.
- Chandran V, Barrett J, Schentag NC, et al. Axial Psoriatic Arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36:2744–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090412>.
- Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21972>.
- Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.101501>.
- Kane D, Pathare S. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(4):641–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2005.07.009>.
- Qureshi AA, Husni ME, Mody E. Psoriatic arthritis and psoriasis: need for a multidisciplinary approach. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:46–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sder.2005.01.006>.

12. Prey S, Paul C, Bronsard V, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(Suppl 2):31–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03565.x>.
13. Gottlieb A, Korman N, Gordon K, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:851–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.02.040>.
14. Mease PJ. Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: lessons learned from other rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38:320–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.01.003>.
15. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8:331–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/met.2009.0124>.
16. Li W-Q, Han J-L, Chan TA. Psoriasis and psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1200–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202143>.
17. Gossec L, Smolen J, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):4–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200350>.
18. Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis – a single-center study from the UK. *J Rheumatol.* 2010;37:2141–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100034>.
19. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:718–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken090>.
20. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.14.1735>.
21. Lin HW, Wang KH, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(3):495–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.01.050>.
22. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:552–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker349>.
23. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1242–7.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) publication no 121. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adult: a national clinical guideline. October 2010. Available from: <http://www.sign.ac.uk>
25. Mease PJ. Assessment tools in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:1426–30.
26. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:965–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20155>.
27. Saber TP, Ng CT, Renard G, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):94–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3021>.
28. Eder L, Chandran V, Shen H, et al. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2160–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.129726>.
29. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1387–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094946>.
30. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol.* 2006;33:1417–21.
31. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccasini L, et al. The role of NSADI in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exper Rheumatol.* 2001;19 Suppl 22:17–20.
32. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1435–8.
33. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol.* 1995;22:241–5.
34. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebowitz M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.11.906>.
35. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:2274–82.
36. Madan V, Griffiths CE. Systemic cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:239–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2007.00137.x>.
37. Fernandez Sueiro JL, Juanola Roura X, Canete Crespillo JD, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis. *Rheumatol Clin.* 2011;7:179–88.
38. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of iximumab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the iximumab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1227–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20967>.
39. Gladman DD, Sampalis JS, Illouz O, Guerette B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol.* 2010;37(9):1898–906. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100069>.
40. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):976–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24403>.
41. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:107–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.1841>.
42. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373:633–40. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60140-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60140-9).
43. Fonseca JE, Lucas H, Canhao H, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. *Acta Reumatol Port.* 2008;33:77–85.
44. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21913>.
45. Inman RD, Davis JC, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402–12. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1002/art.23969>.
46. Papp K, Langley R, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60726-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60726-6).
 47. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60594-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60594-2).
 48. Atteno M, Peluso R, Costa L, et al. Comparison of effectiveness and safety of ifliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2010;29(4):399–403. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1340-7>.
 49. Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63:382–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30117>.
 50. Dougados M, Combe B, Braun J, et al. A randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1430–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.121533>.
 51. Heilwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006;33:1439–41.
 52. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:905–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.151563>.
 53. Salvarany C, Boiardi L, Macchioni P, et al. Multidisciplinary focus on Cyclosporin A. *J Rheumatol*. 2009;83:52–5.

Вопросы для самоконтроля

1. Укажите основные клинические симптомы ПсА.
 - А. Артрит
 - Б. Энтезит
 - В. Спондилит
 - Г. Дактилит
 - Е. Все перечисленное.
2. Какие клинические признаки ПсА входят в критерии CASPAR (2006)?
 - А. Дактилит
 - Б. Артрит ДМФС
 - В. Сакроилиит
 - Г. Энтезит
 - Д. Наличие HLA-B27-антигена
3. Как часто у больных ПсА наблюдается дактилит или «сосискообразная» деформация пальца?
 - А. В 10% случаев
 - Б. В 20% случаев
 - В. Более чем в 30% случаев
4. Какие факторы неблагоприятного прогноза ПсА учитывают при выборе терапии?
 - А. Полиартрит
 - Б. Эрозии
 - В. Повышение СОЭ/уровня СРБ
 - Г. Функциональные нарушения из-за активности ПсА
 - Д. Предшествующий системный прием ГК
 - Е. Все перечисленное
5. Какой БПВП назначают первым при ПсА?
 - А. Вольгарен
 - Б. Сульфасалазин
 - В. Метотрексат
 - Г. Лефлуномид
6. Отметьте группу препаратов, которые достоверно задерживают рентгенологическое прогрессирование у больных ПсА?
 - А. НПВП
 - Б. БПВП
 - Г. ГК
 - Д. ГИБП
7. Какова цель стратегии «Лечение до достижения цели» при СпА, включая ПсА?
 - А. Задержка рентгенологического прогрессирования в суставах
 - Б. Ремиссия и/или минимальная активность заболевания
 - В. Повышение качества жизни больных
 - Г. Увеличение продолжительности жизни больных
8. Какой из перечисленных ГИБП не зарегистрирован в России для лечения ПсА?
 - А. Инфликсимаб
 - Б. Адалimumаб
 - В. Этанерцепт
 - Г. Голимумаб
 - Д. Актемра
9. Укажите основной механизм действия ИНФ и АДА.
 - А. Влияние на молекулы адгезии
 - Б. Блокада иммунологических синапсов
 - В. Блокада ФНО α
 - Г. Деплеция активированных Т-лимфоцитов

Вакцинация в ревматологии: современные аспекты

Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Полянская М.В.

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

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov; belovbor@yandex.ru

Поступила 01.09.14



Б.С. Белов – руководитель лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



М.С. Наумцева – аспирант ФГБНУ им. В.А. Насоновой



Г.М. Тарасова – старший сотрудник лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



М.В. Полянская – научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Инфекционные заболевания по-прежнему остаются серьезной социальной и медицинской проблемой. В ревматологии значимость коморбидных инфекций за последнее время существенно увеличилась, особенно в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение различных вакцин. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа, инфекций, обусловленных пневмококками, вирусами герпеса, папилломы человека и гепатита В у ревматологических больных. Обсуждаются безопасность и иммуногенность вакцинации, связанной с предупреждением инфекций дыхательных путей как наиболее частой причины неблагоприятного исхода при ревматических заболеваниях. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

Ключевые слова: ревматические заболевания; коморбидные инфекции; грипп; пневмония; хронические вирусные инфекции; вакцинация.

Для ссылки: Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Полянская МВ. Вакцинация в ревматологии: современные аспекты. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):660–668.

VACCINATION IN RHEUMATOLOGY: CURRENT ASPECTS Belov B.S., Naumtseva M.S., Tarasova G.M., Polyanskaya M.V.

Infectious diseases still remain a serious social and medical problem. The importance of comorbid infections in rheumatology has increased substantially in recent years, particularly due to the clinical introduction of biologicals. The investigation and active use of different vaccines are one of the ways to solve the above problem. This review considers the issues concerning the use of vaccines against influenza, infections caused by pneumococci, herpesviruses, human papillomavirus, and hepatitis B virus in rheumatology patients. It discusses the safety and immunogenicity of vaccination associated with the prevention of airway infections as the most common cause of a poor outcome in rheumatic diseases. The main areas of future investigations in the problem under consideration are defined.

Key words: rheumatic diseases; comorbid infections; influenza; pneumonia; chronic viral infections; vaccination.

Reference: Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Polyanskaya MV. Vaccination in rheumatology: Current aspects. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):660–668.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-660-668>

Инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья людей на протяжении всей истории человечества. Еще в древние времена эпидемии различных инфекций буквально выкашивали города и страны. На грани вымирания оказывались целые народы. Это заставляло людей принимать различные меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилищ, «закрытие» городов),

явившиеся прообразом современных противоэпидемических мероприятий.

В наступившем XXI в. инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными болезнями. С учетом роли

инфекций в неинфекционной клинической практике этот показатель достигает 35%. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются ранее неизвестные аспекты данной проблемы, требующие новых подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Изложенное практически полностью относится к ревматологии, где значимость коморбидных инфекций (КИ), особенно при системных болезнях соединительной ткани, за последнее время существенно увеличилась. По данным российского многоцентрового исследования, частота КИ у стационарного контингента больных ревматическими заболеваниями (РЗ) составила 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной у стационарных больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) – 38,1 и 19,7% соответственно [1].

О высокой частоте КИ, осложняющих течение РА, известно в течение последних 50 лет. КИ у больных РА развиваются в 1,5–2 раза чаще, чем в популяции, и являются второй по частоте (после активности болезни) причиной смерти пациентов [2]. При СКВ частота КИ составляет от 27 до 50%. При этом в качестве причин летальной инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в некоторых работах – опережая ее, и, по данным мультивариантного анализа, относятся к основным предикторам летального исхода [3]. В рамках многоцентрового исследования EUSTAR инфекции были причиной смерти 13 % больных системной склеродермией (ССД) [4]. О важности рассматриваемого вопроса также свидетельствует факт, что в 20–24% случаев развитие катастрофического антифосфолипидного синдрома было связано с предшествующей инфекцией [5, 6].

В последнее время значимость проблемы КИ существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза РЗ. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения ГИБП с нарастающим риском развития КИ различной природы и локализации.

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [7], Американской коллегии ревматологов (ACR) [8], Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [9], а также других международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации. Своеобразный аудит, проведенный во Франции и Великобритании, показал, что частота охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции среди больных РЗ была достаточно низкой (субоптимальной) и составила 28 и 37% соответственно [10, 11]. По данным международного одномоментного исследования COMORA, включавшего более 4500 больных РА, вышеупомянутые показатели были еще более низкими – 25,3 и 17,2% соответственно [12].

Полагают, что одной из причин низкого охвата вакцинацией больных ревматологического профиля может быть отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей [10, 11, 13].

В настоящей статье будут рассмотрены вопросы, касающиеся применения отдельных вакцин при РЗ.

Грипп

В конце 70-х годов прошлого века в США в рамках Национальной программы по вакцинации против гриппа было выполнено пять аналогичных по дизайну исследований [14–18], имевших целью изучить эффективность и переносимость моно- и бивалентной противогриппозных вакцин у больных СКВ в неактивной фазе заболевания. В абсолютном большинстве случаев продемонстрирована высокая иммуногенность вакцины, показатели сероконверсии¹ были аналогичны таковым в контрольной группе. Обострение заболевания зарегистрировано у 4 (3,2%) из 125 вакцинированных больных СКВ и у 1 (4,8%) из 21 пациента без вакцинации.

Голландские авторы отметили у больных СКВ снижение Т-клеточного иммунного ответа на противогриппозную вакцину, связанное с терапией преднизолоном и/или азатиоприном [19]. При повторной (бустерной) вакцинации нарастание показателей сероконверсии и среднего геометрического титра (СГТ) поствакцинальных антител наблюдалось только у больных СКВ, не вакцинированных в течение предыдущего года [20].

Представляет несомненный интерес выполненное французскими авторами многоцентровое исследование иммуногенности и безопасности вакцинации против сезонного и пандемического (H1N1) гриппа у больных с различными аутоиммунными заболеваниями. Как видно из табл. 1, основные параметры иммуногенности как сезонной, так и эпидемической вакцинации (с учетом среднего возраста пациентов – 53,4±15,1 года) удовлетворяли требованиям Европейского комитета по противогриппозным вакцинам (табл. 2). Примечательно, что применение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков не оказывало существенного влияния на показатели поствакцинального ответа, по сравнению с ГИБП. Наблюдался 15 случаев развития гриппоподобного синдрома и 6 – легко протекавшего обострения основного заболевания, которые имели временную взаимосвязь с иммунизацией. Авторы рассматривают вакцинацию против гриппа у данной категории больных как эффективную и безопасную [21].

О значимости проблемы гриппа у больных РА свидетельствуют данные крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего 46 030 пациентов. Частота случаев инфекции, вызванной вирусом гриппа, при РА значимо превышала таковую в контроле: относительный риск (ОР) 1,22; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,41. При этом осложнения, обусловленные указанной инфекцией, среди больных РА развивались в 2,75 раза чаще, чем в контроле, и встречались преимущественно у мужчин в возрасте старше 70 лет [22].

В библиографической системе PubMed имеется около 50 работ, опубликованных в течение последних 3 лет и посвященных различным аспектам применения вакцин против гриппа у больных РА. В частности, в ходе много-

¹Объяснение терминов см. в табл. 2.

Таблица 1 Показатели иммунного ответа на вакцинацию против сезонного и эпидемического (H1N1) гриппа у больных с аутоиммунными РЗ [21]

Параметры	В целом	Отдельные РЗ			Иммуносупрессивная терапия		
		СНВ	ССД	СКВ	А	В	С
Сезонная вакцина, n	173	62	33	28	75	94	15
Серопротекция, n (%)	139 (80,3)	49 (79)	29 (87,9)	20 (71,4)	65 (86,7)	75 (79,8)	9 (60)
Сероконверсия, n (%)	55 (39,6)	12 (41,4)	12 (41,4)	11 (55)	31 (47,7)	30 (40)	1 (11,1)
СГТ:							
исходно	22,1	20,1	24,3	18,4	22,11	23,7	13,48
3 нед	88,7	82,9	88,3	89,1	106,9	92,1	31,4
9 нед	77,3	75,7	75,9	79,8	85	83,7	32,2
Пандемическая вакцина, n	197	79	34	32	86	108	16
Серопротекция, n (%)	127 (64,5)	51 (64,6)	24 (70,6)	21 (65,6)	59 (68,6)	68 (63)	5 (31,3)
Сероконверсия, n (%)	91 (71,7)	40 (78,4)	13 (54,2)	18 (85,7)	42 (71,9)	47 (69,1)	5 (100)
СГТ:							
исходно	13,4	12,9	19,7	12,1	15	13,6	7,4
3 нед	40,7	41,8	45,5	49	48,2	40,2	12,5
6 нед	50,3	52,3	60,3	62,4	62,5	47,4	14,6
6 мес	27,8	30,4	32,8	24,9	30,5	27,1	10

Примечание. СНВ – системные некротические васкулиты. Иммуносупрессивная терапия: А – отсутствие таковой или преднизолон в дозе ≤ 10 мг/сут, В – преднизолон в дозе ≥ 10 мг/сут и/или иммуносупрессоры, С – ГИБП (ритуксимаб – РТМ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ).

центрового когортного исследования показатели серопротекции, сероконверсии и фактора конверсии после иммунизации инактивированной моновалентной пандемической (H1N1) противогриппозной вакциной составили соответственно 61,5%; 53,1% и 7,5 среди 260 больных РА и 85,5%, 78,3% и 16,5 в группе из 83 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Переносимость вакцинации была хорошей, серьезных нежелательных реакций (НР) не наблюдали [23].

В настоящее время активно изучается иммуногенность и безопасность противогриппозных (а также других) вакцин у больных РА, получающих как базисные противовоспалительные препараты (БПВП), так и ГИБП. В большинстве работ показано, что у больных РА, получавших метотрексат (МТ) и/или ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), достигаются приемлемые уровни гуморального поствакцинального ответа, хотя и более низкие, чем в контроле [24–32].

В работах японских авторов продемонстрировано отсутствие значимого влияния тоцилизумаба (ТЦЗ) на постиммунизационный ответ при использовании трехвалентной сплит-вакцины [33, 34]. Применение абатацепта (АБЦ) в виде внутривенных инфузий у больных РА вело

Таблица 2 Требования Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам к противогриппозным вакцинам (CPMP/EWP/1045/01)

Параметр	Возрастные группы	
	18–60 лет	старше 60 лет
Частота серопротекции*	>70%	>60%
Частота сероконверсии**	>40%	>30%
Фактор конверсии***	>2,5	>2,0

Примечание. * – доля лиц (%) с поствакцинальными титрами антител к гемагглютину (анти-ГА) вируса гриппа $> 1:40$; ** – доля лиц (%) с 4-кратным, по сравнению с исходным, нарастанием титров анти-ГА вируса гриппа после вакцинации или доля лиц (%) с титром после вакцинации $>1:40$ среди имевших исходный титр $< 1:10$; *** – средняя кратность увеличения антительного ответа, выраженного в СГТ (СГТ_{пост}/СГТ_{исх}).

к значимому снижению постиммунизационного ответа на вакцину против эпидемического (H1N1) гриппа по сравнению с пациентами, получавшими МТ, и контролем [35, 36]. С другой стороны, при назначении АБЦ в форме для подкожного введения частота серопротекции по отношению к двум из трех антигенов сезонной противогриппозной вакцины составила 82,1% [37], что полностью соответствовало вышеуказанным требованиям Европейского комитета.

В ряде исследований показана выраженная ингибция поствакцинального ответа при лечении РТМ [38–43], подтвержденная данными метаанализа [44]. В то же время среди больных, вакцинированных спустя 6–10 мес после применения РТМ, отмечен достоверный рост поствакцинальных уровней СГТ и показателей фактора конверсии. Данное обстоятельство в определенной степени указывает на возможность восстановления иммунного ответа через указанный промежуток времени после применения РТМ [40].

Недавнее сообщение шведских авторов посвящено влиянию различных схем лечения на иммунный ответ после применения вакцины против пандемического гриппа у 291 больного РА и спондилоартропатиями (СПА). В зависимости от проводимой терапии показатели позитивного постиммунизационного ответа были следующими: РА+МТ – 42%, РА+иФНО α – 53%, РА+иФНО α +МТ – 43%, РА+АБЦ – 20%, РА+РТМ – 10%, РА+ТЦЗ – 50%, СПА+ иФНО α – 76%, СПА+иФНО α +МТ – 47%, СПА+нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 59%. У больных, получавших РТМ, наблюдали значимо более низкий ($p < 0,001$) иммунный ответ по сравнению с другими исследуемыми группами. Возраст старше 60 лет был значимым прогностическим фактором сниженного постиммунизационного ответа ($p < 0,001$). Протективные уровни антител поддерживались в среднем в течение 22 мес после вакцинации (кроме пациентов, получавших РТМ) [45].

Бразильскими авторами проанализированы результаты применения неадьювантной вакцины против гриппа А (A1N1) у 58 больных дерматомиозитом/поли-

миозитом и 116 лиц здорового контроля. Через 3 нед после вакцинации показатели сероконверсии ($p=0,394$), серопротекции ($p=0,08$), СГТ ($p=0,573$) и фактора конверсии ($p=0,496$) были аналогичными в обеих группах. Параметры активности заболевания (включая оценку по визуальной аналоговой шкале – ВАШ – врачом и больным, индекс мануального тестирования мышечной силы ММТ8, сывороточные концентрации креатинкиназы и альдолазы) на протяжении исследования значимо не изменялись. Какого-либо влияния проводимой терапии (ГК ± цитостатики) на показатели иммунного ответа не выявлено. Наблюдаемые локальные и системные поствакцинальные НР были слабо выраженными, и между группами не было значимых различий по частоте НР. Авторы констатируют хорошую иммуногенность и переносимость вакцины и подчеркивают необходимость изучения ее безопасности в отдаленные сроки после иммунизации [46].

По данным итальянских исследователей, применение вирусомальной вакцины против гриппа у 50 больных ССД приводило к повышению содержания постиммунизационных антител до протективного уровня в 80% случаев. Каких-либо клинических и лабораторных признаков, свидетельствующих о негативном влиянии вакцинации на течение основного заболевания, не отмечали [47]. Исследование эффективности и безопасности трехвалентной субъединичной вакцины против гриппа при ССД показало аналогичные результаты [48].

Пневмококковая инфекция

Пневмонии занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ (22–67%). По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонию) значимо нарастал у госпитализированных больных РА (ОР 2,47; 95% ДИ 2,41–2,52), СКВ (ОР 5,0; 95% ДИ 4,6–5,4), узелковым полиартериитом (ОР 5,0; 95% ДИ 4,0–6,0), ССД (ОР 4,2; 95% ДИ 3,8–4,7), синдромом Шегрена (ОР 3,2; 95% ДИ 2,9–3,5), анкилозирующим спондилитом (ОР 1,96; 95% ДИ 1,1–3,3) [49].

У больных СКВ частота пневмоний составляет 6–23%. Несколько меньше этот показатель среди пациентов с РА – 2,4–8,3%, или 5,9–17 случаев на 1000 пациенто-лет. Летальность от пневмонии у больных РЗ в целом составляет 11–22%, при СКВ – 23–27%. По данным европейского многоцентрового исследования, инфекции встречались в 30% случаев среди причин смерти стационарных больных СКВ, чаще всего это была пневмония. При РА летальность от пневмонии составила 8–22%, при ССД – 12% [2, 50–53].

В редакционной статье *Journal of Rheumatology* подчеркивается, что «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 70-х годов XX в., теперь при СКВ подтверждена. Доказательства обострения болезни отсутствуют. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессоров. Интересно, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антигенспецифическим и не зависит от продукции антител к ДНК, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [54].

В многоцентровом слепом исследовании [30] после назначения 23-валентной пневмококковой вакцины протективный уровень антител у больных РА, получавших АДА, был сопоставим с таковым в плацебо-контроле (85,9 и 87% соответственно). В другой работе, включавшей 149 больных РА, поствакцинальный ответ на пневмококковые антигены 23F и 6B у пациентов, которым проводилась терапия биологическими агентами (ИНФ, ЭТЦ), был значительно более выраженным, чем при использовании комбинированного лечения ($p=0,037$) или монотерапии МТ в отдаленности ($p<0,001$) [55].

В рамках сравнительного исследования японские авторы [56] изучали иммуногенность и безопасность 23-валентной пневмококковой вакцины у 190 больных РА. Показатели иммунного ответа на вакцинальные серотипы 6B и 23F в группе больных, получавших ТЦЗ, были схожи с таковыми в контроле. Вместе с тем прослежено значимое ингибирующее влияние МТ на поствакцинальный ответ к каждому из указанных серотипов. Переносимость вакцины расценена как хорошая, в 12 случаях отмечены слабовыраженные локальные реакции в месте инъекции. В исследовании VISARA [57] показатели гуморального ответа на 6 и более антигенов 23-валентной пневмовакцины составили 60% среди больных РА, получавших комбинацию ТЦЗ и МТ, и 71% – на фоне монотерапии МТ. В связи с этим авторы рекомендуют проводить иммунизацию указанной вакциной до начала терапии ТЦЗ.

В многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании сопоставляли иммуногенность и безопасность столбнячного анатоксина (Т-клеточно-зависимый антиген) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (Т-независимый антиген) у больных РА, получавших РТМ в сочетании с МТ или МТ без РТМ (контрольная группа). Иммунизацию вышеуказанными вакцинами выполняли соответственно через 24 и 28 нед от начала лечения РТМ. Ответ на противостолбнячную вакцину был аналогичным в обеих группах. Однако доля больных с поствакцинальным ответом к каждому из 12 пневмококковых серотипов через 4 нед после иммунизации была существенно снижена при использовании РТМ. У этих же больных были снижены также поствакцинальный ответ на определенное количество серотипов пневмококка и постиммунизационные СГТ антипневмококкового IgG, по сравнению с пациентами, получавшими только МТ. Случаев обострения РА или развития серьезных инфекций не наблюдали [58]. О выраженном ингибирующем влиянии РТМ в отношении гуморального ответа на пневмовакцину сообщают и другие авторы [44, 59]. Подчеркивается, что у больных РА, получающих РТМ, иммунизация пневмококковой вакциной является безопасной, но для повышения поствакцинального ответа она должна быть выполнена до начала анти-В-клеточной терапии.

В рамках исследования ARRIVE изучали эффективность и переносимость пневмококковой вакцины у 21 больного РА при лечении АБЦ в дозе 10 мг/кг в сочетании с МТ. Вакцинацию выполняли за 7 дней до введения очередной дозы АБЦ. Через 1 мес после вакцинации положительный постиммунизационный ответ хотя бы на один серотип вакцины зарегистрирован у 81% больных, на два и более – 71%, на три и более – 48%, на четыре и более – 33% [60]. На ингибирующее влияние

АБЦ на гуморальный постиммунизационный ответ указывают и шведские авторы [59]. По мнению экспертов Французского общества ревматологов, оптимальной считается временная отмена терапии АБЦ за 3 мес до любой вакцинации. В случае явной необходимости иммунизация инактивированными вакцинами может быть проведена в любое время [61].

Предварительные результаты выполняемого в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой исследования свидетельствуют о достаточной клинической эффективности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у 83 испытуемых, включая 45 больных РА. На протяжении 12 мес наблюдения в 68% случаев переносимость вакцины была хорошей, в 25% — отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 7% — субфебрилитет. Указанные реакции не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РА и полностью регрессировали в течение суток без применения дополнительных мер. Клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств не отмечено [62].

В ходе несравнительного исследования, включавшего 18 больных ССД, как минимум двукратный постиммунизационный ответ на три и более антигена 23-валентной пневмококковой вакцины наблюдали в 83% случаев независимо от проводимой терапии циклофосфамидом. Переносимость вакцины была хорошей, в 2 случаях отмечали боль в месте инъекции. В течение 1 года случаев пневмонии или почечной патологии не зарегистрировано [63].

В соответствии с современными рекомендациями (EULAR, ACR и др.) иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами показана больным аутоиммунными воспалительными РЗ (АВРЗ), поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок. По мнению ряда авторов [64–66], для достижения оптимального иммунного ответа у больных АВРЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне терапии как БПВП, так и иФНОα. В то же время, как указывалось выше, больным АВРЗ, которым планируется терапия РТМ, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса.

Герпесвирусные инфекции

В многочисленных работах продемонстрировано нарастание риска развития герпесвирусной инфекции у больных с воспалительными РЗ (СКВ, РА, васкулиты, дерматомиозит/полимиозит и др.) по сравнению с популяционным контролем.

В ходе рандомизированного клинического исследования EXPLORER показано, что у больных СКВ, получавших РТМ, чаще, по сравнению с контролем, развивались как герпесвирусные инфекции в целом (15,4 и 8% соответственно), так и herpes zoster в частности (9,55 и 3,4% соответственно), однако различия были статистически не значимы. У 2/3 больных герпесвирусные инфекции регрессировали в течение 1 мес [67].

По данным многоцентрового исследования WGET, включавшего 180 больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера), частота развития herpes zoster при этом заболевании составила 45 на 1000 пациенто-лет. При мультивариантном анализе в качестве значимых факторов риска развития герпесвирусной инфекции фигурировали женский пол (ОР 4,6; $p=0,04$) и уровень суточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (ОР 6,3; $p=0,002$) [68].

Выполненный американскими исследователями анализ крупной базы данных показал, что скорректированные показатели частоты herpes zoster среди больных СКВ, воспалительными заболеваниями кишечника и РА в возрасте ≥ 40 лет были выше, чем среди здоровых лиц старше 60 лет: 14,1; 8,4; 7,5 и 3,0 на 1000 пациенто-лет соответственно. Указанные больные рассматриваются как потенциальные кандидаты для вакцинации против herpes zoster инфекции [69].

В исследовании турецких авторов частота развития герпесвирусной инфекции (простой и опоясывающей герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНОα, более чем в 10 раз превышала таковую при лечении БПВП и составляла 5,3 и 0,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно [70]. В другом ретроспективном когортном исследовании встречаемость herpes zoster у больных РА составила 9,96 эпизода на 1000 пациенто-лет. Независимые факторы риска развития инфекции включали пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНОα, наличие онкопатологии, хронические заболевания легких, недостаточность функции печени и почек [71]. По данным Германского регистра биологических препаратов, herpes zoster инфекция у больных РА, получавших иФНОα, развивалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП (10,1 и 5,6 случая на 1000 пациенто-лет соответственно; $p=0,01$). При этом в 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% потребовалась госпитализация, в 5% отмечались рецидивы [72]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития herpes zoster у больных РА при лечении иФНОα составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжелых форм herpes zoster у этих пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при назначении БПВП (4,29–20,9 и 2,0–5,5% соответственно) [73].

В связи с изложенным вопросы вакцинации против герпесвирусной инфекции приобретают все большую актуальность. По данным пилотного 12-недельного исследования, иммунный ответ на вакцину против herpes zoster у больных СКВ был приемлемым, но ниже, чем в контрольной группе. В течение периода наблюдения случаев герпесвирусной инфекции серьезных НР или обострений СКВ не отмечали [74].

При ретроспективной оценке эффективности и переносимости противогерпетической вакцины более чем у 400 тыс. пациентов (в том числе больных РА и анкилозирующим спондилитом) частота герпесвирусной инфекции у вакцинированных составила 6,7, у невакцинированных — 11,6 на 1000 пациенто-лет. В течение 2 лет наблюдения не зарегистрировано ни одного случая герпесвирусной инфекции среди больных, получавших ГИБП. В целом риск развития указанной инфекции у вакцинированных пациентов был значимо ниже и составил 0,61 (95% ДИ 0,52–0,71) [75].

В настоящее время эксперты EULAR считают целесообразной вакцинацию против *herpes zoster* у больных с АВРЗ только при наличии антител к этому возбудителю (для исключения первичного заражения). Учитывая, что иммунизация против *herpes zoster* проводится живой аттенуированной вакциной, ее следует выполнять как минимум за 1 мес до начала терапии ГИБП и не ранее чем через 6 мес после окончания последней [76, 78]. Подчеркивается необходимость проведения крупных проспективных исследований с целью определения оптимальных интервалов времени для ревакцинации, а также дальнейшей оценки безопасности вакцины, особенно при лечении ГИБП [78].

Вирус папилломы человека

Инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Высокоонкогенные типы ВПЧ выявляются почти в 100% случаев рака шейки матки. Показано, что после инфицирования ВПЧ уже через 3 года у 27% женщин развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени. При этом наиболее опасным фактором прогрессирования является длительная (>2 лет) персистенция ВПЧ [79, 80]. Рецидивирующее течение процесса, в ряде случаев вызванное реактивацией вируса, и молодой возраст заболевших обуславливают актуальность проблемы для врачей разных специальностей.

Бразильские исследователи изучали распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ и оценивали ассоциированные факторы риска, включая применение иммуносупрессоров. Материалом для тестов послужили образцы ДНК, полученные из цервикальных мазков 173 пациенток с СКВ и 217 женщин (контрольная группа), которые прошли обследование на предмет выявления цитопатологии. Было осуществлено генотипирование ВПЧ с применением методов типоспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) и/или секвенирования ДНК. Несмотря на значительно меньшее количество факторов риска, у пациенток с СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем в контрольной группе (20,2 и 7,3% соответственно; $p=0,0001$). Прослежены значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией. В группе ВПЧ-позитивных больных СКВ, в отличие от таковых без инфекции, были выявлены более высокие средние кумулятивные дозы циклофосфамида (10,1 и 7,67 г соответственно; $p=0,049$) и преднизолона (38,1 и 20,2 г соответственно; $p=0,02$) [81]. В работе L.D. Lugo и соавт. [82] риск развития ВПЧ-инфекции при СКВ был повышен в 7,2 раза (95% ДИ 2,9–17,8; $p=0,0001$). Результаты других исследований также показывают, что распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ высока [83], а при применении иммуносупрессоров уровень заболеваемости нарастает в большей степени [84]. Это свидетельствует о необходимости увеличения количества плановых гинекологических обследований женщин, страдающих СКВ, а также решения вопроса о ВПЧ-вакцинации.

В ходе исследования «случай—контроль» (по 50 больных СКВ в каждой группе) изучали иммуногенность и безопасность квадριвалентной ВПЧ-вакцины. Через 12 мес после вакцинации показатели сероконверсии по отношению к наиболее значимым HPV-серотипам (6, 11, 16, 18)

в исследуемой и контрольной группах составили 82; 89; 95; 76 и 98; 98; 98; 80 соответственно. Лечение преднизолоном и микофенолата мофетилом ассоциировалось с более низким иммунным ответом на вакцину. У 5% исследуемых лиц наблюдались местные поствакцинальные реакции. Частота обострений СКВ в течение периода наблюдения в обеих группах не различалась ($p=0,81$) [85]. О безопасности ВПЧ-иммунизации при СКВ свидетельствуют и другие авторы [86, 87].

Вирус гепатита В

Ведение больных РЗ в целом и РА в частности в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. Так, по данным литературы последних 3 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и СПА колеблется от 10 до 51% [88–91]. При анализе переносимости некоторых БПВП больными РА, инфицированными HBV, показано, что МТ отменялся в 100% случаев в связи с повышением уровней печеночных ферментов [92]. Другой не менее важной причиной неудач в лечении является возможность реактивации HBV-инфекции. Случаи ее развития описаны для всех ГИБП, зарегистрированных в Российской Федерации.

В качестве кандидатов на вакцинацию против HBV-инфекции рассматриваются, в первую очередь, пациенты с РА, у которых в сыворотке крови при скрининговом обследовании перед планируемым проведением терапии ГИБП отсутствуют австралийский антиген и антитела к сердцевинному (сog) антигену. В работе O. Elkayam и соавт. [93] вакцинация против HBV была выполнена 22 больным РА, получавшим БПВП (МТ, азатиоприн, соли золота). Положительный поствакцинальный ответ зарегистрирован в 68% случаев. С другой стороны, в исследовании испанских авторов [94], включавшем 25 больных РА и 28 — анкилозирующим спондилитом, которые получали ИНФ, постиммунизационный ответ на HBV-вакцину отсутствовал в 96 и 89% случаев соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости изучения и внедрения альтернативных схем вакцинации против гепатита В у больных РЗ, получающих ГИБП [95].

Таким образом, на современном этапе проблема вакцинации в ревматологии по-прежнему сохраняет свою актуальность и содержит много вопросов, ответы на которые еще предстоит найти. В целях отработки более четких показаний для вакцинации, определения временных интервалов для ревакцинации, оценки эффективности и безопасности, а также изучения влияния на результаты иммунизации различных антиревматических препаратов необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования, в том числе в российской популяции пациентов с РЗ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов БС, Балабанова РМ, Манукян СГ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тезисы доклада международной конференции ревматологов. Чимкент; 2006. С. 17. [Belov BS, Balabanova RM, Manukyan SG, et al. Comorbidity infections at rheumatic diseases. In: *Tezisy doklada mezhdunarodnoi konferentsii revmatologov* [Theses of the report of the international conference of rheumatologists]. Chimkent, 2006. P. 17.]
2. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):481–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370408>.
3. Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus.* 2003;12(9):672–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203303lu452oa>.
4. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.114264>.
5. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика и вопросы патогенеза. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 1999. 57 с. [Reshetnyak TM. Antifosfolipidnyi sindrom: klinika, diagnostika i voprosy patogeneza. Avtoref. diss... dokt. med. nauk [Antifosfolipidnyi syndrome: clinic, diagnostics and questions of pathogenesis: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 1999. 57 p.]
6. Asherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome – molecular mimicry? *J Rheumatol.* 2000;27(1):12–4.
7. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):414–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.137216>.
8. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):625–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21641>.
9. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit684>.
10. Lantermier F, Henegar C, Mouthon L, et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1047. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.081703>.
11. Pradeep J, Watts R, Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):837–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.060285>.
12. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>.
13. Lawson EF, Trupin L, von Scheven E, et al. Reasons for failure to obtain influenza and pneumococcal vaccines among immunosuppressed individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl)362.
14. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, et al. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):729–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-6-729>.
15. Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):735–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-6-735>.
16. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):790–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-6-790>.
17. Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemni JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):786–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-6-786>.
18. Herron A, Dettleff G, Hixon B, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA.* 1979;242(1):53–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1979.03300010037025>.
19. Holvast A, van Assen S, de Haan A, et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2438–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24679>.
20. Holvast A, van Assen S, de Haan A, et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(10):1294–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep200>.
21. Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl 70):S83–9.
22. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-13-158>.
23. Miraglia JL, Abdala E, Hoff PM, et al. Immunogenicity and reactivity of 2009 influenza A (H1N1) inactivated monovalent non-adjuvanted vaccine in elderly and immunocompromised patients. *PLoS One.* 2011;6(11):e27214. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0027214>.
24. Franca IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(11):2091–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes202>.
25. Kobie JJ, Zheng B, Bryk P, et al. Decreased influenza-specific B cell responses in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3542>.
26. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol.* 2010;134(2):113–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.09.014>.
27. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, et al. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):713–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.077552>.
28. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):442–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.002>.
29. Gabay C, Bel M, Combesure C, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1486–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30325>.
30. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007;34(2):272–9.

31. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(2):191–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.036434>.
32. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, et al. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol.* 2014;41(4):648–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130945>.
33. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, et al. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):2006–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201950>.
34. Tsuru T, Terao K, Murakami M, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):511–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2013.843743>.
35. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(3):476–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21838>.
36. Adler S, Krivine A, Weix J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):695–700. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker389>.
37. Genovese MC, Bingham CO, Cohen S, et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving subcutaneous abatacept. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):198.
38. Arad U, Tzadok S, Amir S, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine.* 2011;29(8):1643–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.072>.
39. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, et al. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R111. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3047>.
40. Van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):75–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25033>.
41. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):937–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.077461>.
42. Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *J Clin Immunol.* 2013;33(2):388–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9813-x>.
43. Westra J, van Assen S, Wilting KR, et al. Rituximab impairs IgM and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol.* 2014 Jun 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12390>.
44. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(7):1016–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22246>.
45. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4427>.
46. Shinjo SK, de Moraes JC, Levy-Neto M, et al. Pandemic unadjuvanted influenza A (H1N1) vaccine in dermatomyositis and polymyositis: immunogenicity independent of therapy and no harmful effect in disease. *Vaccine.* 2012;31(1):202–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.063>.
47. Setti M, Fenoglio D, Ansaldo F, et al. Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients. *Vaccine.* 2009;27(25–26):3367–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.078>.
48. Litinsky I, Balbir A, Zisman D, et al. Vaccination against influenza in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S7–11.
49. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(12):1177–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2011-200168>.
50. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:273–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740600556258>.
51. Juarez M, Misischia R, Alarcon GA. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2003;29:163–84. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X\(02\)00100-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X(02)00100-X).
52. Nossent J, Cices N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus.* 2007;16:309–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307077987>.
53. Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007;38(3):528–36.
54. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol.* 2006;33(8):1469–71.
55. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(1):106–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei193>.
56. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1362–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202658>.
57. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204427>.
58. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):64–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25034>.
59. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4358>.
60. Schiff M, Kaell A, Tay L, et al. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the arrive trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(Suppl II):437.
61. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine.* 2009;76(Suppl 1):S3–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X\(09\)74520-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X(09)74520-8).
62. Наумцева МС, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Клиническая эффективность и безопасность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(Приложение 1):80. [Naumtseva MS, Belov BS, Tarasova GM, et al. Clinical efficiency and safety of a 23-valent pneumococcal vaccine at patients with rheumatoid

- arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(Suppl 1):80. (In Russ.).]
63. Mercado U, Acosta H, Diaz-Molina R. Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1549–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.081227>.
 64. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):419–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328329ec6e>.
 65. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol*. 2010;29(3):270–314. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08830185.2010.483028>.
 66. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(3):295–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282ffdeca>.
 67. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27233>.
 68. Wung PK, Holbrook JT, Hoffman GS, et al. Herpes zoster in immunocompromised patients: incidence, timing, and risk factors. *Am J Med*. 2005;118(12):1416. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.012>.
 69. Curtis JR, Yang S, Chen L, et al. Herpes zoster infection across auto-immune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):452. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.5983>.
 70. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;27(1):67–71. DOI: [0.1007/s00296-006-0165-9](http://dx.doi.org/10.1007/s00296-006-0165-9).
 71. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1364–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/598331>.
 72. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301(7):737–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.146>.
 73. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):379–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.04.003>.
 74. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1875–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130170>.
 75. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308(1):43–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.7304>.
 76. Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1446–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205246>.
 77. Duchet-Niedziolka P, Coutsinos Z, Hanslik T, Launay O. Anti-TNF alpha therapy and vaccination of adults. *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):563–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.08.001>.
 78. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(8):431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-014-0431-x>.
 79. Назарова НМ, Прилепская ВН, Суламанидзе ЛА и др. Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы). *Лечащий врач*. 2013;11:15–9. [Nazarova NM, Prilepskaya VN, Sulamanidze LA, et al. Papillomavirus infection: prevalence, diagnostics and treatment (review of literature). *Lechashchy vrach*. 2013;11:15–9. (In Russ.)]
 80. Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, et al. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis*. 2006;194(9):1291–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/507909>.
 81. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010;19(13):1485–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310372952>.
 82. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):335–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-012-2426-0>.
 83. Santana IU, do Nascimento Gomes A, d'Almeida Lyrio L, et al. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):665–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1606-0>.
 84. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol*. 2004;31(9):1763–7.
 85. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):659–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>.
 86. Baranda L, Alvarez-Quiroga C, Gonzalez-Amaro R, et al. Immune effects of human papilloma virus (HPV) immunization in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):539. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.5934>.
 87. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-11-29>.
 88. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):749–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20130>.
 89. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):621–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-011-0458-z>.
 90. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21(1):16–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-010-0337-z>.
 91. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1169–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-1988-2>.
 92. Шекшина ЕВ, Балабанова РМ. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения. Инфекция и антимикробная терапия. 2003;5(3):3–8. [Shekshina EV, Balabanova RM. Infection and rheumatoid arthritis: some aspects of diagnostics and treatment. *Infektsiya i antimikrobnaya terapiya*. 2003;5(3):3–8. (In Russ.)]
 93. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):623–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.7.623>.
 94. Alvarez MM, Fernandes CG, Exposito AG. Antibody response to the standard hepatitis B vaccination in patients with rheumatoid arthritis an ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10 Suppl 1):515.

Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом

Дыдыкина П.С., Дыдыкина И.С., 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: Полина Сергеевна Дыдыкина; polina_dydykina@mail.ru

Contact: Polina Dydykina; polina_dydykina@mail.ru

Поступила 09.07.14

Представлены современные данные литературы о влиянии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на минеральную плотность кости, костный обмен и ремоделирование костной ткани при ревматоидном артрите (РА). Благодаря высокой эффективности эти препараты широко используются при лечении больных РА. Поскольку заметную роль в патогенезе РА играет локальная и генерализованная резорбция и деструкция костной ткани, изучение вопроса о влиянии ГИБП на костную ткань может представлять существенный интерес. При взаимодействии иммунной и костной систем под влиянием различных провоспалительных цитокинов происходит активация остеокластогенеза. Установлено, что ингибирование провоспалительных цитокинов не только уменьшает воспаление суставов, но и препятствует развитию локального и генерализованного остеопороза. В настоящем обзоре обсуждаются результаты этих работ и вопросы будущих исследований.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; вторичный остеопороз; минеральная плотность кости; провоспалительные цитокины; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Дыдыкина ПС, Дыдыкина ИС, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):669–677.

IMPACT OF BIOLOGICAL THERAPY ON BONE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Dydykina P.S., Dydykina I.S., Nasonov E.L.

The paper gives the data currently available in the literature on the impact of biological agents (BA) on bone mineral density, metabolism, and remodeling in rheumatoid arthritis (RA). These agents, by virtue of their high efficacy, are widely used to treat patients with RA. Since localized and generalized bone resorption and destruction play a prominent role in its pathogenesis, an investigation of the effect of BA on bone may be of essential interest. Activated osteoclastogenesis occurs because of an interaction between the immune and bone systems under the influence of different proinflammatory cytokines. The inhibition of the latter has been ascertained to not only reduce joint inflammation, but also to prevent localized and generalized osteoporosis. This review discusses the results of these trials and the issues of further investigations.

Key words: rheumatoid arthritis; secondary osteoporosis; bone mineral density; proinflammatory cytokines; biological agents.

Reference: Dydykina PS, Dydykina IS, Nasonov EL. Impact of biological therapy on bone in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):669–677.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-669-677>

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1], характерной особенностью которого является возникновение эрозий субхондральной кости и периапикальной остеопении [1, 2]. Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит разобщение процессов костного формирования и резорбции, что приводит к развитию остеопороза (ОП) [2]. Краевые эрозии кости и околоуставной ОП – типичные признаки РА [3]. Оба типа потери костной ткани связаны с действием провоспалительных цитокинов и остеокластов (ОК), а также активацией сигнального пути RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – лиганд рецепторного активатора ядерного фактора каппа, NFκB), который является ключевым фактором, запускающим костную деструкцию при РА. RANKL обеспечивает диффе-

ренцировку ОК, поддержание их функциональной активности и выживание [4]. Ранняя потеря плотности кости в кистях у пациентов с РА независимо коррелирует с нарушением функции суставов [5]. Снижение качества и минеральной плотности кости (МПК) сопровождается развитием ОП, возникновением переломов, инвалидизацией, снижением качества и продолжительности жизни [6–12].

Прием глюкокортикоидов (ГК) – наиболее частая причина вторичного ОП [13]. При проведении гистоморфометрии доказано, что начальная фаза потери костной ткани связана с повышением активности ОК и увеличением костной резорбции, а следующая фаза – с подавлением активности остеобластов (ОБ) и уменьшением костеобразования. Дополнительные непрямые эффекты ГК на кость включают снижение абсорбции кальция в кишечнике и повышенную его экскрецию с мочой, гипогонадизм [14]. Следует отметить, что влияние ГК на костный метабо-

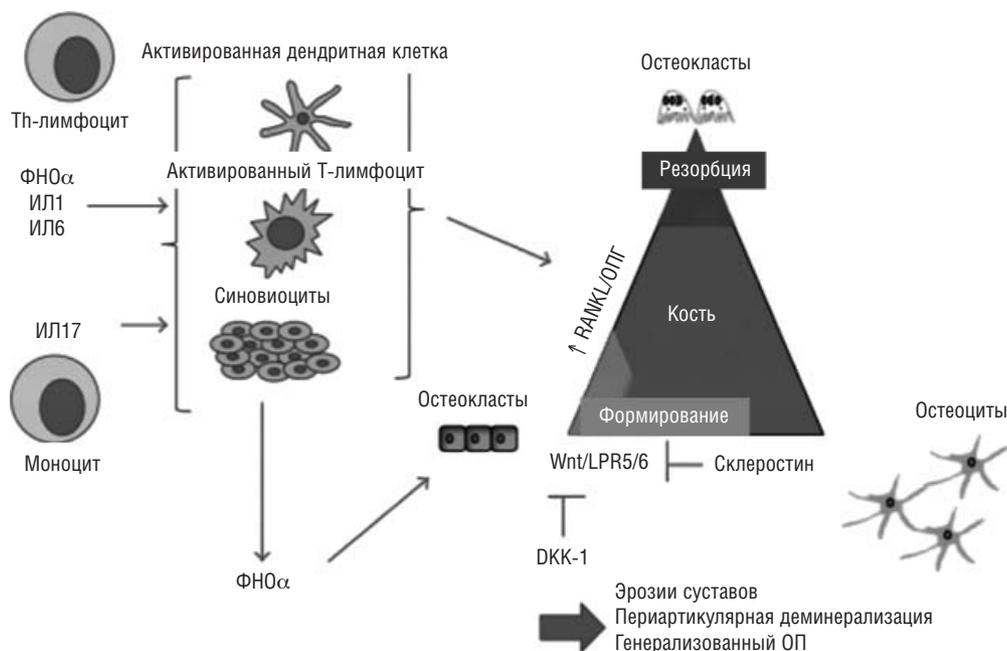
лизм достаточно хорошо изучено, в то время как механизмы действия базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) менее ясны.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), такие как инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и голимумаб (ГЛМ), широко применяются в терапии РА, спондилоартропатий и воспалительных заболеваний кишечника. При РА они используются преимущественно в комбинации с метотрексатом (МТ), что позволяет снизить активность заболевания и замедлить его прогрессирование [15–18].

ФНО α воздействует как на остеокласт-ассоциированную резорбцию кости, так и на костеобразование, связанное с ОБ, стимулирует выработку стромальными клетками костного мозга макрофагального колониестимулирующего фактора (МКФ) и секрецию RANKL лимфоцитами. Взаимодействие RANKL с его рецептором на поверхности ОК является основным регулятором остеокластогенеза (см. рисунок) [19–21]. ФНО α увеличивает дифференцировку ОК как при минимальной концентрации RANKL [22], так и в отсутствие активации сигнального пути RANK [23]. Установлено, что активация пути NF κ B происходит в результате передачи сигналов в системе RANK/RANKL, что является ключевым фактором остеокластогенеза и формирования кости. Взаимодействие ФНО α с рецептором ФНО1 (TNFR1), находящимся на макрофагах и предшественниках ОК, также приводит к активации NF κ B [23]. При воспалении ФНО α увеличивает экспрессию МКФ и RANKL в некоторых таргетных клетках, включая ОБ [24], что косвенно способствует дифференцировке ОК. Кроме того, ФНО α ингибирует апоптоз ОК через mTOR/S6-киназу [25]. Вместе эти механизмы увеличивают количество и, потенциально, продолжительность жизни ОК в условиях воспаления, приводя к увеличению резорбции кости.

Считается, что ингибиторы ФНО α способны предотвращать системную резорбцию кости у пациентов с воспалительными заболеваниями (табл. 1). У больных РА с длительностью заболевания <2 лет назначение МТ в виде монотерапии в сочетании с ГК или в комбинации с ИНФ предотвращало потерю МПК в бедре и позвоночнике, которая оценивалась до и через 1 год после начала лечения. Различий между группами не наблюдалось. Высокая активность заболевания и отсутствие приема бисфосфонатов были предикторами снижения МПК [26]. D.A. Eekman и соавт. [27] показали, что лечение РА ИНФ в течение 2 лет приводило к увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника, особенно среди тех, кто исходно получал ГК и имел длительность заболевания >10 лет. Другие исследования продемонстрировали стабилизацию или повышение МПК при использовании ИНФ независимо от пола, возраста, наличия менопаузы, приема ГК и бисфосфонатов, неэффективности предшествующей терапии [28, 29].

Влияние комбинированной терапии ИНФ в сочетании с МТ или плацебо с МТ на костную ткань у пациентов с ранним РА сравнивалось в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании G. Haugeberg и соавт. [30] у 20 больных с ранним активным РА (по 10 человек в каждой группе). Оценивалась динамика МПК и ассоциация между потерей МПК и маркерами воспаления РА. МПК определяли в области предплечья, в поясничном отделе позвоночника (L_{II-IV}) и проксимальном отделе бедра с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) до и через 12 мес после начала терапии. За время наблюдения на фоне лечения ИНФ снижение МПК в шейке бедра и бедре в целом было достоверно меньше, чем у больных, получавших плацебо. Различия изменений МПК в области предплечья и L_{II-IV} были статистически не значимы. Авторы установили, что показатели воспалительной активности и структурные изменения суставов были независимо связаны с потерей МПК.



Гиперостеокластогенез и ингибирование костеобразования при РА

Таблица 1 Клинические эффекты ингибиторов ФНО α на метаболизм кости при РА

Авторы, источник	Терапия	Измерения	Результаты
Lange U. и соавт. [29]	ИНФ в течение 12 мес	МПК L _{1-IV} и шейка бедра	↑МПК L _{1-IV} и шейка бедра
Seriolo B. и соавт [33]	ЭТЦ или ИНФ в течение 6 мес	МПК L _{1-IV} , остеокальцин, дезоксипиридинолин/креатинин	– МПК, ↑остеокальцин, ↓дезоксипиридинолин/креатинин
Vis M. и соавт. [31]	ИНФ в течение 12 мес	МПК L _{1-IV} , шейка бедра, предплечье	↓МПК в предплечье, – МПК в L _{1-IV} , шейке бедра
Marotte H. и соавт. [28]	То же	МПК L _{1-IV}	↑МПК по сравнению с контролем
Chopin F. и соавт. [32]	« «	МПК L _{1-IV} , бедро в целом	– МПК в L _{1-IV} , бедре в целом
Gü ler-Yü ksel M. и соавт. [26]	« «	То же	То же
Haugeberg G. и соавт. [30]	« «	« «	↑МПК бедра по сравнению с монотерапией МТ, – МПК в L _{1-IV}
Wijbrandts C.A. и соавт. [34]	АДА в течение 12 мес	МПК L _{1-IV} , шейка бедра	– МПК в L _{1-IV} и шейке бедра
Eekman D.A. и соавт. [27]	ИНФ в течение 24 мес	МПК L _{1-IV} , бедро, предплечье	↑МПК в L _{1-IV} , ↓МПК в предплечье
Krieckaert C.L.M. и соавт [35]	АДА в течение 12–48 мес	МПК L _{1-IV} , бедро, кисть	Через 12 мес: МПК в L _{1-IV} и шейке бедра; ↑МПК в кисти; через 48 мес: – МПК в L _{1-IV} и шейке бедра и кисти

Примечание. «–» изменений не отмечено.

М. Vis и соавт. [31] также показали, что МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра у пациентов с активным РА оставалась стабильной после 1 года терапии ИНФ. Отрицательная динамика МПК в области предплечья расценена как локальная потеря костной массы в противоположность системной потере в области бедра или позвоночника.

В исследовании F. Chopin и соавт. [32] изучено соотношение между сывороточными маркерами формирования кости и ее деградацией на фоне длительного (54 нед) лечения ИНФ. В качестве маркера формирования использован N-терминальный пептид проколлагена I типа (PINP), в качестве маркеров деградации – два фрагмента C-терминального телопептида коллагена I типа (CTX-I и ICTP). Установлено, что у пациентов с тяжелым, длительно текущим РА отношение показателей костного формирования к костной деградации (PINP/CTX-I или PINP/ICTP) улучшалось на фоне лечения ИНФ. В другом исследовании [33], где в качестве маркеров использовались остеокальцин и дезоксипиридинолин, также подтверждено снижение костного ремоделирования у больных, получавших ИНФ, по сравнению с контрольной группой.

Лечение АДА в течение года предотвращало снижение МПК при РА у пациентов, продолжавших прием ГК и антиостеопоротических препаратов, применявшихся до начала исследования [34]. С. Krieckaert и соавт. [35], которые проводили лечение АДА у 184 больных РА, продемонстрировали, что МПК в области позвоночника и шейки бедра через год после назначения препарата оставалась стабильной, однако МПК кистей уменьшилась на 1,41% ($p < 0,0001$). Активность РА оказывала сильное влияние на МПК в течение первого года наблюдения. Так, на 52-й неделе лечения АДА у не ответивших на терапию по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) снижение МПК шейки бедра и позвоночника составило 1,25 и 1,08%, при удовлетворительном ответе – 0,61 и 1,87%, при хорошем ответе – 0,02 и 0,06% соответственно. МПК кистей снижалась на 2,85; 1,47 и 1,26% соответственно. На протяжении длительного на-

блюдения (в среднем 4 года терапии) отмечено замедление потери МПК в области позвоночника, тогда как в шейке бедра и в кисти МПК продолжала уменьшаться. Кроме того, авторы сообщили, что после исключения из анализа пациентов, получавших бисфосфонаты, оказалось, что МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника уменьшились, несмотря на терапию АДА в течение 1 года. Сопоставимые результаты были получены и в другой работе [36].

В исследовании PREMIER [37] было включено 768 пациентов с РА с длительностью заболевания < 3 лет, никогда не получавших МТ; 537 из них завершили 2-летнее наблюдение. Больные были распределены на три группы: первая получала комбинированную терапию АДА и МТ, вторая – монотерапию АДА и третья – монотерапию МТ. В начале терапии, на 26, 52, 104-й неделях проводилось рентгенологическое исследование. Изменения суставов оценивались по счету SVH. Потеря МПК в кистях была оценена с помощью компьютерной рентгеновской денситометрии (КРД) недоминантной руки. Для оценки костных изменений использовался метакарпальный индекс (МКИ). В динамике через 26, 52 и 104 нед в группе комбинированной терапии этот показатель снизился на 21,15; 22,16 и 23,03%, при монотерапии МТ – на 21,42; 22,87 и 24,62%, при монотерапии АДА – на 21,33; 22,45 и 24,03% соответственно. Достоверные различия между группой комбинированной терапии и группой МТ были отмечены на 52-й и 104-й неделях. Изменение счета SVH к 26, 52, 104-й неделе составило соответственно 0, 0 и 0 в группе комбинированного лечения; 0,5; 0,5 и 1,0 при монотерапии АДА; 1,0; 2,0 и 2,0 при монотерапии МТ. Отмечалась обратная корреляция между изменением МКИ и динамикой счета SVH на 26, 52, 104-й неделях ($r = -0,12$, $r = -0,23$ и $r = -0,32$ соответственно; $p < 0,001$ для всех). Пожилой возраст, повышенный уровень C-реактивного белка (СРБ) и отсутствие приема АДА – предикторы потери МПК в кистях. Исследование подтвердило положение о сходном патогенетическом механизме потери МПК и возникновении эрозий в кистях при РА. Комбинированная терапия АДА и МТ предотвращает потерю

МПК кистей менее эффективно, чем деструкцию суставов. Определение МПК в динамике может быть более чувствительным инструментом для оценки вовлечения кости в воспаление при РА, чем исследование рентгенологических изменений суставов.

По данным большинства исследований, у пациентов, получавших ингибиторы ФНО α , отмечается стабилизация или увеличение МПК, независимо от длительности болезни и предыдущей терапии. Этот эффект может быть связан непосредственно с подавлением системного воспаления, а также с увеличением физической активности, нормализацией ИМТ и уменьшением боли. К сожалению, все исследования краткосрочные. Неизвестно, будет ли отражаться на качестве кости длительное применение этих препаратов. Необходимо дальнейшее изучение ингибиторов ФНО α в длительных проспективных исследованиях для того, чтобы определить отдаленные последствия применения этих препаратов для костного метаболизма.

ИЛ6 является плейотропным цитокином, который играет важную роль в иммунном и воспалительном ответах, гемопоэзе, атерогенезе, некоторых эндокринных и метаболических расстройствах. Повышение уровней ИЛ6 и СРБ, выработка которого стимулируется ИЛ6, ассоциируется с увеличением риска таких хронических заболеваний, как ОП [38], сахарный диабет 2-го типа [39], ишемическая болезнь сердца [40, 41]. В кости ИЛ6 продуцируется ОБ, моноцитами и Т-клетками и способствует дифференцировке и активации ОК. Выработка ИЛ6 регулируется некоторыми гормонами и цитокинами. Среди них – ИЛ1 и ФНО α , которые активируют транскрипцию гена ИЛ6, в то время как эстрогены и ГК – подавляют. Повышенная продукция ИЛ1/ФНО α , как, например, при РА, и сниженная выработка эстрогена, которая наблюдается у женщин в постменопаузе, увеличивают экспрессию ИЛ6 и, следовательно, костную резорбцию [42].

Опубликовано немало работ [43–46], в которых убедительно доказана «противовоспалительная» клиническая эффективность антител к рецептору ИЛ6 при РА. Сущест-

вуют также единичные работы, посвященные анализу антирезорбтивных свойств этих агентов [45].

В исследовании E. Teros и соавт. [47] изучалось влияние тоцилизумаба (ТЦЗ) на уровень циркулирующих маркеров костного ремоделирования. У 22 женщин с активным РА до и после двух ежемесячных инфузий ТЦЗ (8 мг/кг каждая) были определены уровни остеопротегерина (ОПГ), RANKL, ингибиторов Wnt сигнального пути Dickkopf-1 (Dkk-1) и склеростина, а также маркеров костной резорбции (СТХ-1 и тартрат-резистентной кислой фосфатазы изоформы 5b), маркеров костеобразования (костно-специфической щелочной фосфатазы и остеокальцина). Группу контроля составили 22 здоровые женщины, сопоставимые по возрасту, с нормальными показателями МПК. На начальном этапе отношение ОПГ/RANKL у пациентов с РА было в 5 раз меньше, чем в группе контроля, что свидетельствует о повышенной резорбции. ОПГ отрицательно коррелировал с DAS28, а RANKL положительно коррелировал с уровнем СРБ. Уровни Dkk-1 и склеростина (ингибиторы активации ОБ), СТХ-1 (маркер резорбции) и остеокальцина (маркер костеобразования) в группе РА были выше, чем в контроле. После 2 мес лечения отношение ОПГ/RANKL возросло, содержание Dkk-1 снизилось, склеростина – повысилось по сравнению с начальным этапом. Концентрация остальных маркеров достоверно не изменилась. Увеличение отношения ОПГ/RANKL у 10 пациентов, которые достигли ремиссии или низкого уровня активности заболевания, было более заметным, чем при сохранении умеренной или высокой активности.

В исследовании K. Kume и соавт. [48] анализировалось влияние ТЦЗ на МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости у пациентов с РА. В это открытое проспективное исследование были включены 86 пациентов с активным РА (DAS28-СОЭ >3,2), получавших лечение МТ в дозе 12 мг/нед, которым впервые был назначен ТЦЗ (8 мг/кг каждые 4 нед). Никто из них не получал ГК, бисфосфонаты, паратиреоидный гормон в течение всего периода исследования, были исключены пациенты с ОП. МПК определяли с помощью ДРА

Таблица 2 Влияние ФНО α , ИЛ6 и их ингибиторов на костную ткань

Цитокины и их ингибиторы	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
ФНО α	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стимулирует экспрессию RANKL и активацию ОК 2. Увеличивает дифференцировку ОК в синергизме с RANKL или независимо от RANKL 3. Ингибирует апоптоз ОК 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стимулирует экспрессию RANKL и активацию ОК 2. Стимулирует остеокластогенез в присутствии/без RANKL 3. Играет важную роль при воспалительном артрите 4. Ассоциирован с эстроген-дефицитным ОП и суставной деструкцией при РА
ИЛ6	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стимулирует экспрессию RANKL и активацию ОК 2. Увеличивает дифференцировку ОК в синергизме с RANKL или независимо от RANKL 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стимулирует остеокластогенез в присутствии/без RANKL 2. Вызывает ФНОα-ассоциированный остеокластогенез 3. Участвует в физиологическом метаболизме кости 4. Ассоциирован с эстроген-дефицитным ОП и суставной деструкцией при РА
Ингибиторы ФНО α		<p>Костно-протективный эффект при воспалительном артрите и дефиците эстрогенов (в эксперименте на животных)</p> <p>В клинических исследованиях:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) костно-протективный эффект при воспалительном артрите, 2) изменения маркеров костного ремоделирования в постменопаузе (небольшое наблюдательное исследование)
Ингибиторы ИЛ6		<p>В эксперименте на животных:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) костно-протективный эффект при воспалительном артрите, 2) нет данных при дефиците эстрогенов <p>В клинических исследованиях – костно-протективный эффект при РА</p>

до и через 52 нед после начала терапии ТЦЗ. 78 из 86 пациентов завершили это исследование. МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра оставалась стабильной у пациентов с исходно нормальными значениями и достоверно увеличилась у пациентов с остеопенией на момент включения в исследование. Изменения МПК не коррелировали с динамикой DAS28. Авторы предположили, что ТЦЗ способствовал стабилизации нормальной и увеличению сниженной МПК. Учитывая небольшой период наблюдения, весьма вероятно, что и без лечения ТЦЗ МПК могла бы оставаться стабильной. В табл. 2 обобщены данные о влиянии ФНО α , ИЛ6 и их ингибиторов на костную ткань.

Абатацепт (АБЦ) представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA4 человека, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG. CTLA4-Ig ингибирует связь CTLA4 Т-лимфоцитов с рецептором CD80/CD86 на поверхности моноцитов, подавляет дифференцировку и созревание ОК [49]. CTLA4 дозозависимо ингибирует как RANKL-, так и ФНО-опосредованный остеокластогенез *in vitro* при отсутствии Т-клеток. Изучен и показан протективный эффект АБЦ в эксперименте на мышах с индуцированной потерей МПК после введения паратиреоидного гормона [50]. Однако в настоящее время недостаточно клинических исследований по изучению влияния АБЦ на костную ткань, в том числе и при РА.

Связь между иммунной системой и клетками, участвующими в костном ремоделировании, является очень сложной. Установлено, что элиминация В-клеток позволяет затормозить развитие РА и деструкцию суставов [51–55]. Ритуксимаб (РТМ) – это химерное антитело к CD20-антигену В-клеток, вызывающее деплецию различных популяций В-клеток, за исключением пре-В-клеток и плазматических клеток. Существуют единичные исследования по изучению влияния РТМ на системное костное ремоделирование.

Так, M.J.H. Voumans и соавт. [56] изучали воздействие РТМ на деструкцию суставов и динамику маркеров костного метаболизма при РА. В исследование включено 38 больных активным РА, получавших РТМ. Пациенты наблюдались в течение 1 года. До начала лечения и в конце наблюдения оценивали рентгенограммы кистей и стоп с помощью метода SVH. Определяли экспрессию маркеров костной деструкции в синовиальных биоптатах, уровень ОПГ, RANKL, остеокальцина и СТХ-1 в сыворотке крови. Через 16 нед после начала лечения наблюдалось достоверное снижение числа RANKL-позитивных предшественников ОК (на 99%) и экспрессии RANKL в синовии (на 37%). Отмечена тенденция к уменьшению синовиальной экспрессии ОПГ. В сыворотке крови уровни ОПГ и RANKL были достоверно ниже, однако отношение ОПГ/RANKL возросло. Была обнаружена тенденция к увеличению уровня остеокальцина, в то время как концентрация N-телопептида коллагена I типа не изменилась. Через 1 год среднее изменение общего количества эрозий составило $1,4 \pm 10,0$. Авторы считают, что уменьшение числа синовиальных предшественников ОК и экспрессии RANKL, а также увеличение отношения ОПГ/RANKL в сыворотке объясняет протективный эффект РТМ на прогрессирование суставной деструкции при РА.

В проспективном пилотном исследовании G. Heine и соавт. [57] также оценивалось влияние РТМ на маркеры костного метаболизма у 13 пациентов с РА через 3–15 мес после введения препарата (2 дозы по 1000 мг). В данной группе содержание маркеров костного формирования (костная щелочная фосфатаза и С-терминальный пропептид проколлагена I типа) существенно не менялось, отмечались тенденция к снижению уровня RANKL и достоверное снижение концентрации маркера резорбции кости (дезоксипиридинолина), которое, по мнению авторов, может быть связано с уменьшением активности ОК. Недостатками данной работы являются небольшое число больных и короткий период наблюдения.

G. Wheeler и соавт. [58] изучали роль В-клеток в формировании кости и ее резорбции при воспалении у пациентов с РА, получавших РТМ. До и после начала терапии РТМ в сыворотке крови 46 больных РА определяли содержание маркеров костного ремоделирования (P1NP, остеокальцина, β -СТХ и ОПГ). Спустя 6 мес после начала лечения РТМ наблюдалось достоверное снижение уровня маркера резорбции (β -СТХ) и достоверное увеличение содержания маркера формирования кости (P1NP) на фоне уменьшения активности РА по DAS28. Динамика показателя β -СТХ в подгруппе пациентов, не получавших ГК или бисфосфонаты, достоверно коррелировала с динамикой индекса DAS28. Достоверных изменений концентрации остеокальцина или ОПГ не наблюдалось.

Таким образом, на фоне терапии РТМ снизилась клиническая активность заболевания и замедлилось костное ремоделирование. Деплеция В-клеток увеличивает образование кости и снижает костную резорбцию у больных РА.

Для коррекции нарушений метаболизма костной ткани при РА широко применяются антиостеопоротические препараты. Принципиально новым антирезорбтивным лекарственным средством является деносуаб. Он обладает прямым воздействием на ключевую систему RANK/RANKL/ОПГ, регулирующую костную резорбцию. Деносуаб – полностью человеческое моноклональное антитело (IgG) к RANKL, которое связывает RANKL и предотвращает его взаимодействие с RANK. В результате деносуаб ингибирует созревание, выживание и активацию ОК, тем самым блокируя резорбцию кости [59]. Препарат зарегистрирован в США, Австралии и Европейском Союзе для лечения постменопаузального ОП. Он также назначается больным раком предстательной железы, получающим антиандрогенную терапию. Сведения о применении деносуаба у больных РА ограничены.

В 12-месячном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы оценивалось влияние деносуаба на структурные изменения костной ткани, костный обмен и МПК у больных РА, получающих МТ [60]. В соответствии с рандомизацией больные были распределены в три группы. Одна (n=71) получала деносуаб по 60 мг, другая (n=72) – деносуаб по 180 мг, третья (n=75) – плацебо в инъекциях подкожно каждые 6 мес, длительность наблюдения составила 12 мес. Основным показателем эффективности было изменение количества эрозий в кистях и стопах по данным МРТ

относительно исходного. После 6 мес лечения количество эрозий по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в группе, получавшей 180 мг деносумаба, было достоверно ниже, чем в группе плацебо. Рентгенологическая оценка счета эрозий по SVH также позволила установить достоверные различия между этими группами. У больных, получавших деносумаб по 60 и 180 мг, отмечалось достоверно менее выраженное прогрессирование рентгенологических изменений, чем в группе плацебо.

В группе деносумаба на 3, 6, 12-м месяцах исследования отмечалось существенное снижение уровня маркера костной резорбции СТХ-1 в сыворотке. К 12-му месяцу наблюдения на фоне лечения деносумабом в дозе 60 и 180 мг отмечалось увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 3,0 и 4,0%, в шейке бедра – на 1,3 и 1,6%, в целом по бедру – на 1,6 и 1,7% соответственно. В группе, получавшей плацебо на фоне терапии МТ, отмечено снижение МПК в шейке бедренной кости на 0,5% и в целом по бедру на 0,3%, увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 0,9%. Деносумаб не влиял на активность РА. Переносимость лечения во всех группах была сопоставима. Таким образом, присоединение деносумаба к терапии МТ задерживало развитие структурных изменений у пациентов с РА в течение 12 мес и увеличивало МПК, не повышая число неблагоприятных реакций по сравнению с плацебо.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы [61] изучалось влияние деносумаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Пациенты, в соответствии с рандомизацией, получали в инъекциях подкожно плацебо (n=75), деносумаб 60 мг (n=71) или деносумаб 180 мг (n=72) каждые 6 мес. Длительность наблюдения составила 12 мес. Осуществлялась динамическая оценка МПК поясничного отдела позвоночника и бедра (ДРА), уровней сывороточного С-телопептида коллагена I типа (сСТх-1) и сывороточного 1N-терминального телопептида проколлагена (P1NP). Через 12 мес у больных РА, получавших деносумаб, МПК поясничного отдела позвоночника и бедра достоверно увеличилась по сравнению с группой плацебо независимо от исходной МПК, уровня маркеров, сопутствующей терапии бисфосфонатами или ГК. Уровень маркеров резорбции и костеобразования (сСТх-1 и P1NP) снижался к 3-му месяцу после введения препарата, но в дальнейшем, к 6-му месяцу, нарастал.

А.А. Deodhar и соавт. [62] изучали влияние деносумаба (60 или 180 мг) на МПК кисти, связь между МПК кисти и количеством эрозий в кистях у больных РА, получавших МТ. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 56 пациентов: 13 получали плацебо, 21 – деносумаб 60 мг и 22 – деносумаб 180 мг. Плацебо и деносумаб вводили подкожно каждые 6 мес. Длительность наблюдения составила 12 мес. МПК обеих кистей определялась с помощью ДРА до начала лечения, затем через 1, 6 и 12 мес, МРТ кистей/запястий выполнялась до начала и после 6 мес лечения, рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп – до начала, через 6 и 12 мес. МПК кистей у пациентов, получавших деносумаб по 60 мг, увеличилась на 0,8% через 6 мес и на 1,0% через 12 мес; у получавших 180 мг – на 2,0 и 2,5%

соответственно; у получавших плацебо – уменьшилась на 1,2% и 2,0% соответственно. Количество эрозий оставалось близким к исходному значению в группах деносумаба и увеличилось в группе плацебо. Отрицательная корреляция наблюдалась между МПК кистей и количеством эрозий. Исследователи считают, что у пациентов с РА деносумаб сдерживал формирование эрозий, увеличивал МПК кистей. В предыдущем исследовании [63] эти авторы установили, что потеря МПК кисти у больных РА является предиктором нарушения функции кисти. Вероятно, уменьшение потери МПК в кисти при использовании деносумаба может предотвратить развитие функциональной недостаточности. Кроме того, было показано, что деносумаб подавлял прогрессирование эрозий в кистях. Оценка производилась с использованием количественного счета эрозий по МРТ и метода SVH. МПК кисти отрицательно коррелировала с количеством эрозий.

J.T. Sharp и соавт. [64] измерили толщину пястной кости, чтобы оценить эффект деносумаба на кортикальную кость при РА. В исследование было включено 227 больных с активным эрозивным РА, которые были рандомизированы на три группы для лечения деносумабом 60 и 180 мг или плацебо подкожно 1 раз в 6 мес. Все пациенты получали стабильные дозы МТ и ежедневно кальций и витамин D. У 218 из них оценивалась потеря кортикальной кости с помощью КРД и определялся МКИ. К 12-му месяцу у пациентов, получавших деносумаб, потеря кортикальной кости была достоверно меньше, чем у получавших плацебо. Таким образом, инъекции деносумаба дважды в год на фоне продолжающегося лечения МТ достоверно уменьшали потерю кортикальной кости и формирование эрозий у пациентов с РА.

По данным T. Takeuchi и соавт. [65], лечение деносумабом в течение года снизило прогрессирование эрозий у пациентов с РА. Авторы установили, что при более частом назначении (1 раз в 2, 3 или 6 мес) отмечается более выраженный антиэрозивный эффект препарата. Деносумаб не оказал влияния на динамику сужения суставных щелей, DAS28-СРБ, ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Более частое назначение деносумаба не продемонстрировало увеличения частоты нежелательных реакций.

Заключение

Иммунная система активно взаимодействует с костной тканью. Имунокомпетентные клетки способны продуцировать RANKL, активатор ОК [66, 67], ОПГ – рецептор-ловушку для RANKL [68]. Кроме того, иммунные клетки и их медиаторы оказывают влияние на продукцию и высвобождение склеростина, таким образом «запуская» Wnt-сигнальный путь, активируя функции ОБ [69, 70]. На фоне терапии ингибиторами ФНОα наблюдается увеличение МПК и массы кости [30, 32, 71]. Отмечено улучшение костного ремоделирования после применения ингибитора рецептора ИЛ6 [72]. Терапия РТМ, приводящая к деплеции В-клеток, у пациентов с РА обеспечивала уменьшение воспалительной активности и замедление деформации, но ее влияние на костное ремоделирование мало изучено.

Таким образом, внедрение в клиническую практику ГИБП и деносумаба позволяет уменьшить потерю

МПК и скорость прогрессирования эрозивно-деструктивных изменений костей. Перспективным методом подавления резорбции при РА может оказаться назначение БПВП или ГИВП в комбинации с антирезорбтивными препаратами. Однако следует иметь в виду, что у ряда пациентов использование бисфосфонатов может сопровождаться повышенным риском возникновения атипичных переломов, остеонекроза челюсти, возможно, из-за сверхподавления ремоделирования кости.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 290 с. [Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. 290 p.]
- Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.; 2009. Chapter 59.
- 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>.
- Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.4.490>.
- Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:767–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.8.767>.
- Celiker R, Gokce-Kutsal Y, Cindas A, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: effect of disease activity. *Clin Rheumatol*. 1995;14:429–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02207677>.
- Haugeberg G, Uhlig T, Flach JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. Results from 394 patients in the Oslo country rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:522–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y).
- Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial BMD in perimenopausal women with rheumatoid arthritis – a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:18–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.53.1.18>.
- 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.
- Eastgate JA, Wood NC, Di Giovine FS, et al. Correlation of plasma interleukin-1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1988;340:706–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90185-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90185-7).
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1055–9.
- Saario R, Sonninen P, Mottonen T, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in patients with advanced rheumatoid arthritis: influence of functional capacity and corticosteroid use. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:363–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009749950155355>.
- Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose longterm corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96(2):115–23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90131-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(94)90131-7).
- Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(3):415–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2011.07.00315>.
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
- 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/ard.2009.126532>.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma J, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
- Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Новые направления исследования воспаления при ревматических заболеваниях. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. Москва: Медицина; 2001. 270 с. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The new directions of research of an inflammation at rheumatic diseases. In: *Izbrannye lektzii po klinicheskoi revmatologii* [Chosen lectures on clinical rheumatology]. Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. Moscow: Meditsina; 2001. 270 p.]
- Smolen JS, Aletaha D, Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction? *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):2975–2983. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21293>.
- Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1772–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21896>.
- Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1538>.
- Lam J, Takeshita S, Barker JE, et al. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest*. 2000;106(12):1481–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI11176>.
- Fuller K, Murphy C, Kirstein B, et al. TNF-alpha potentially activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology*. 2002;143(3):1108–18.
- Komine M, Kukita A, Kukita T, et al. Tumor necrosis factor-alpha cooperates with receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in generation of osteoclasts in stromal cell-depleted ratbone marrow cell culture. *Bone*. 2001;28(5):474–83. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(01\)00420-3](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(01)00420-3).
- Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, et al. M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ*. 2003;10(10):1165–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.cdd.4401285>.
- Gü ller-Yü ksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Changes in bonemineral density in patients with recent onset,

- active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):823–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.073817>.
27. Eekman DA, Vis M, Bultink IE, et al. Stable bone mineral density in lumbar spine and hip in contrast to bone loss in the hands during long-term treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):389–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127787>.
 28. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, et al. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2219>.
 29. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1546–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei082>.
 30. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1898–901. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.106484>.
 31. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1495–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044198>.
 32. Chopin F, Garnero P, le Henanff A, et al. Longterm effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):353–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076604>.
 33. Serio B, Paolino S, Sulli A, et al. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:420–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1351.040>.
 34. Wjbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:373–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091611>.
 35. Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, Wolbink G, Lems WF. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;Mar;52(3):547–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes320>.
 36. 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>.
 37. Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, et al. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1171–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091264>.
 38. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;86:2032–42.
 39. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.3.327>.
 40. Koukkunen H, Penttala K, Kempainen A, et al. C-Reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina ectoris. *Ann Med*. 2001;33:37–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0785389010900205841>.
 41. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199408183310701>.
 42. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21:1287–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1192-7>.
 43. Ohsugi Y, Kishimoto T. The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8:669–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.8.5.669>.
 44. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al.; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22033>.
 45. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1162–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.
 46. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al.; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60453-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60453-5).
 47. Terpos E, Fragiadaki K, Konsta M, et al. Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:921–5.
 48. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014.
 49. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskyye preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
 50. Fardellone P, Sejourne A, Paccou J, Goeb V. Bone remodeling markers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:484280. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/484280>.
 51. 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>.
 52. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21778>.
 53. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.119933>.
 54. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol*. 2010;37:917–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090442>.

55. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1683–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq116>.
56. Boumans MJH, Thurlings RM, Yeo L, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:108–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200198>.
57. Hein G, Eidner T, Oelzner P, et al. Influence of Rituximab on markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):269–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1560-9>.
58. Wheeler G, Hogan VE, Teng YKO, et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011;22:3067–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1607-0>.
59. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29:155–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2007-0014>.
60. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab Treatment Effects on Structural Damage, Bone Mineral Density, and Bone Turnover in Rheumatoid Arthritis. A 12-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase ii clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1299–309. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23417>.
61. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with RA receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:872–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.112920>.
62. Deodhar AA, Dore RK, Mandel D, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2010;62:569–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20004>.
63. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:767–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.8.767>.
64. Sharp JT, Wayne T, Ory P, et al. Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:537–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20172>.
65. Takeuchi T. Dose-response effects of denosumab, a novel subcutaneous RANKL inhibitor, on the progression of bone erosion in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of phase II DRIVE Study-A twelve month placebo controlled, randomized, double blind study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:S1198.
66. Kanamaru F, Iwai H, Ikeda T, et al. Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF kappa B ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol Lett*. 2004;93:239–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2004.05.010>.
67. Nakashima T, Takayanagi H. Osteoclast and the immune system. *J Bone Mineral Metab*. 2009;27:519–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-009-0089-z>.
68. Li Y, Toraldo G, Li A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood*. 2007;109:3839–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-07-037994>.
69. Ott SM. Sclerostin and wnt signaling – the pathway to bone strength. *J Clin Endocrin Metabol*. 2005;90:6741–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2370>.
70. Veverka V, Henry AJ, Slocombe BM, et al. Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. *J Biol Chem*. 2009;284:10890–1000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M807994200>.
71. Sambrook P. Tumour necrosis factor blockade and the risk of osteoporosis: back to the future. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:1079. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2277>.
72. Garnero P, Thompson E, Woodwork T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement of bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in patients with inadequate response to methotrexate: Results from a substudy of the multicenter double blind, placebo controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62:33–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25053>.

Является ли псориатический артрит действительно псориатическим?

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@irramn.ru

Contact: Shandor Erdes; erdes@irramn.ru

Поступила 07.10.14

В статье обсуждается кажущийся риторическим вопрос — является ли псориатический артрит действительно псориатическим. На основании данных литературы и логических размышлений выдвинуто предположение, что общепринятая точка зрения может и не соответствовать действительности.

Ключевые слова: псориатический артрит.

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Является ли псориатический артрит действительно псориатическим? Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):678–681.

IS PSORIATIC ARTHRITIS REALLY PSORIATIC?

Erdes Sh.F.

The paper discusses the apparent rhetorical question whether psoriatic arthritis is psoriatic. Based on the data available in the literature and logical considerations, it has been suggested that accepted view may be contrary to fact.

Key words: psoriatic arthritis.

Reference: Erdes Sh.F. Is psoriatic arthritis really psoriatic? Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):678–681.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-678-681>

Вопрос о том, является ли псориатический артрит (ПсА) отдельной нозологической формой патологии суставов, кажется скорее риторическим, учитывая особенности клинической, иммунологической, рентгенологической и генетической картины данного состояния. Практически все специалисты однозначно на этот вопрос ответят утвердительно. И это неудивительно. Во всех имеющихся клинических руководствах по ревматологии можно найти главу, посвященную этой болезни [1], для нее разработаны критерии [2], рекомендации по терапии [3], свои индексы активности [4]. Однако...

Однако до новаторских работ В. Райта [5] и Х. Бейкера и соавт. [6] артрит, встречающийся совместно с псориазом, рассматривался как ревматоидный артрит (РА), сочетающийся с кожной патологией. Помимо некоторых клинических и рентгенологических особенностей, открытие ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови в 40-х годах XX в. стало ключевым фактором, который помог дифференцировать ПсА от РА. В работах В. Райта того времени были описаны такие клинические особенности этого заболевания, как частое вовлечение дистальных межфаланговых суставов (ДМФС) с эрозированием и лизисом дистальных фаланг, асимметричность поражения, сочетание с сакроилиитом и др. [7]. Американская ассоциация ревматизма (The American Rheumatism Association), не в последнюю очередь под влиянием этих работ, первой выделила ПсА в качестве отдельной нозологической формы, включив ее в 1964 г. в классификацию ревматических заболеваний [8].

Вскоре были опубликованы критерии Д. Молла и В. Райта [9], укрепившие позицию

нозологической самостоятельности ПсА. Однако уже в 80-е годы появились отдельные сомнения. В работах А. Катса [10] обосновывалось положение, что псориаз лишь модифицирует клинические проявления уже существующего РА. Подобные сомнения высказываются и в последнее время, например таким известным ревматологом, как профессор М. Доугадос [11, 12]. Однако пока все же доминирует концепция нозологической самостоятельности ПсА.

Для ПсА до последнего времени отсутствовали валидированные критерии, какие имеются для РА или анкилозирующего спондилита (АС), что, возможно, связано с многообразием его клинических проявлений, особенно касающихся патологии костно-суставного аппарата. С этим же связано, что к началу XXI в. опубликована целая плеяда критериев, особенности которых обобщены в таблице.

В этом ключе интересно отметить, что часть авторов серонегативность по РФ не включали в критерии. Обосновывалось это тем, что РФ нередко выявляется и у лиц без артритов, а также обнаруживается в 9–12% случаев даже среди больных ПсА [16, 20]. Следует также отметить, что даже такой специфичный показатель, как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), характерный для РА, встречается у 6–15% больных с «типичным» ПсА [20–22]. Даже в когорте CASPAR, на основании которой были разработаны последние классификационные критерии болезни, 7,6% пациентов были АЦЦП-положительными. Также следует заметить, что все авторы указывали на ассоциацию серопозитивности с более тяжелым и эрозивным течением болезни. Поэтому перио-

Основные компоненты критериев ПсА [13] с дополнением

Источник	РФ- негативность	Артрит	СИ клинически	СП клинически	Энтезит клинически	Дактилит	Рентгенологическая картина	HLA	Наличие псориаза	Семейный анамнез по псориазу
Moll J.M.H., Weight V. [9]	+	+	+	+					+	
Bennett R.M. [14]	+	+				+	+		+	
Vasey F., Espinoza L.B. [15]	+	+		+		+	+		+	
Gladman D.D. и соавт. [16]		+							+	
Агабабова Э.Р. и соавт. [17]		+	+	+					+	
McGonagle D. и соавт. [18]	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Fournie B. и соавт. [19]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. СИ – сакроилит, СП – спондилит.

дически все же возникает логический вопрос: а не РА ли это в сочетании с кожной патологией? Может быть, все же ревматоидоподобный вариант ПсА, который протекает с эрозивным полиартритом, в действительности – это сочетание РА с кожным псориазом, при котором последний несколько модифицирует клинические проявления поражения суставов? И эта модификация может заключаться в определенной асимметрии поражения, осевом вовлечении трех суставов одного пальца, причем синовиальная оболочка при ПсА и РА в световом микроскопе практически не различается, хотя определенные ультраструктурные и иммуногистохимические особенности имеются [23].

Как видим из приведенного списка критериев, практически обязательным признаком ПсА является наличие кожного псориаза, хотя его выявление, конечно, порой проблематично по нескольким соображениям. Во-первых, у части пациентов артрит манифестирует задолго до кожных проявлений. Во-вторых, в силу слабой выраженности или особенностей локализации кожные проявления могут быть малозаметны. Также псориаз может быть неправильно диагностирован ревматологом. Здесь же следует добавить, что псориаз – довольно распространенное заболевание, он встречается у 1–3% европеоидного населения. Соответственно у него имеется большая вероятность проявиться одновременно с заболеваниями суставов, такими как РА, остеоартроз (ОА), АС и др. Кроме того, если посчитать вероятность, предполагая случайный характер сочетания артрита и псориаза, то окажется, что они должны сочетаться не так уж и редко. Так, по данным эпидемиологических исследований, артриты встречаются практически у каждого четвертого взрослого человека (в 19% случаев – по отечественным данным [24]), среди которых у 2% должен быть и псориаз, если они патогенетически не связаны. Соответственно случайное сочетание псориаза и артрита могут иметь, при их независимом развитии, как минимум 0,2% взрослых жителей страны. Соответственно, данные эпидемиологических исследований не дают однозначного ответа о нозологической самостоятельности ПсА и позволяют подвергнуть ее определенным сомнениям, так как не исключают возможность простой ассоциации артрита с псориазом.

Даже если мы предположим, что псориаз чаще встречается среди лиц с артритами, чем без них, можно рассматривать две возможности: либо что ПсА все же является отдельной нозологической формой, либо что псориаз у пациентов с артритом указывает на сосуществование двух (взаимосвязанных или независимых) процессов, которые, взаимодействуя, влияют на видимые клинические проявления патологии суставов [11]. Например, ОА мелких суставов кистей на фоне имеющегося псориаза может протекать более тяжело и вызывать более значительную деструкцию, особенно эрозивный ОА, клиническая и рентгенологическая картина которого порой очень схожа с ПсА [25], поражающим ДМФС. Чтобы определить, какое из двух предположений правильно, нужна дополнительная информация о распространенности псориаза и артрита в популяции, частоте псориаза среди пациентов с артритами и без них, а также наоборот.

Другой нередко встречающийся в критериях признак – дактилит. Однако он не является патогномичным признаком ПсА – с одной стороны, вследствие того, что нередко встречается и при других спондилоартритах (реактивных артритах, АС и др.), что подтверждается его включением в классификационные критерии этой патологии; с другой стороны, он описан при саркоидозе и ряде тяжелых инфекций (туберкулез, сифилис и др.) [26].

Патогенез ПсА, как и других ревматических заболеваний, пока слабо изучен. Одна из моделей предполагает, что Т-клеточная реакция на антигены кожи и синовиальной оболочки приводит к возникновению воспаления [27]. Синовиально-энтезиальный комплекс вследствие механического стресса подвергается микротравматизации, и это вызывает появление иммунного воспаления, которое распространяется на соседнюю синовиальную оболочку [28]. В энтезисах развиваются дегенеративные изменения, включая островки гипертрофированных хондроцитов с повреждением матрикса. Микротравматизация также может быть ответственной за поражение кожи при псориазе, о чем свидетельствует хорошо известный феномен Кобнера (Koebner phenomenon) [29]. А результаты исследований, проведенных на мышшиной модели ПсА (пожилые DBA/1 мыши), поддерживают концепцию, что энтезит является триггером, запускающим иммунный от-

вет [30]. Кроме того, показано, что повышенная выработка интерлейкина 23 (ИЛ23) вызывает энтезит, псориаз и сакроилиит у B10.RIII мышей. CD3+CD4-CD8-ИЛ23R+ нативные энтезиальные клетки реагируют на ИЛ23, продуцируя ИЛ22, который запускает остеопролиферацию посредством активации STAT3 и воспаление в энтезисах [31]. Кроме того, энтезисы анатомически связаны с ногтями. Сухожилие разгибателя пальцев не просто вплетается в проксимальный отдел дистальной фаланги, оно вплетается также в корень ногтевой пластины и фиксирует латеральные стороны ногтя [32]. Таким образом, ногтевую пластину можно считать продолжением кожи и энтезиса, чем можно объяснить сочетание поражения ногтей с артритом ДМФС при ПсА. Также исследование комплекса кость–энтезис–ноготь дистальной фаланги кистей с помощью высокоразрешающей позитронно-эмиссионной томографии показало, что отложение радиоизотопа фтора (18F) слабо различалось у больных ПсА и ОА, подтверждая интегрированность и повышенный метаболизм в данной области при обеих болезнях. Однако следует отметить, что при ПсА выявлялся несколько более сильный сигнал от области энтезисов и периоста, а при артрозе – от субхондральной кости [33]. При исследовании этой же области с помощью магнитно-резонансной томографии высокого разрешения оказалось, что при ПсА в 80% случаев выявляется воспалительная реакция, в то время как при ОА – в 40% и менее выраженная [32]. Но если учесть, как часто встречается артроз в популяции, то 40% – это не мало. Следует также отметить, что сам псориаз связан с активацией микроциркуляции и высвобождением большого числа цитокинов (даже на «неповрежденных» участках кожи). А если это рассматривать более широко, то характерный для всех спондилоартритов энтезит может, естественно, вызывать подобные поражения ногтей и при других заболеваниях данной группы. Кроме того, по данным гистологических исследований синовиальной ткани было показано, что

псориазический олиго- или полиартрит морфологически более схож с таковым при СпА, чем при РА [34].

Таким образом, такие клинические варианты ПсА, как моно-/олигоартрит, ревматоидоподобный полиартрит и артрит с поражением ДМФС, пожалуй, в определенной мере можно объяснить и сочетанием патологии суставов с кожным псориазом, причем последний из-за вызываемых им выраженных микроциркуляторных и воспалительных реакций у части пациентов модифицирует клиническую картину болезни.

В данном сообщении не рассмотрены еще два клинических варианта «болезни» – псориазический спондилит и мутилирующий артрит. К первому из них относятся все вышеперечисленные доводы о частоте и модифицирующем действии на клиническую картину кожного заболевания. Особый вопрос – место мутилирующего артрита. Как упоминали в своей монографии профессор В.А. Молочков и соавт. [35], «внутри суставной остеолиз – один из наиболее значимых симптомов ПсА и придает этому заболеванию столь характерную картину, которая не встречается ни при какой другой ревматической болезни». И с этим утверждением сложно спорить, хотя рентгенологические изменения, описываемые как «карандаш в стакане» (pencil-in-cup), описаны и при системном склерозе [36] и болезни Бехчета [37]. Однако данное состояние действительно встречается практически только при ПсА, причем данная патология не связана ни с эндокринными заболеваниями, ни с остеопорозом. Соответственно, по-видимому, именно мутилирующий («обезображивающий») артрит, может протекать и без остеолизиса) артрит с остеолизисом является действительно «псориазическим» артритом.

Для окончательного ответа на интересный вопрос: является ли псориазический артрит действительно псориазическим – должно пройти время, должны быть проведены масштабные эпидемиологические и фундаментальные исследования. Поэтому, по-видимому, окончательную точку над «i» ставить еще рано.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 742 с. [Nasonov EL, editor. *Rheumatologia. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 742 p.]
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21972>.
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):4–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200350>.
- FitzGerald O, Helliwell P, Mease P, et al. Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):358–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200093>.
- Wright V. Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. *Am J Med.* 1959;454–62. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90011-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(59)90011-7).
- Baker H, Golding DN, Thompson M. Psoriasis and arthritis. *Ann Inter Med.* 1963;58(6):909–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-58-6-909>.
- Wright V. Psoriatic arthritis. A comparative study of rheumatoid arthritis, psoriasis and arthritis associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 1959;80:65–73.
- Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, et al. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum.* 1964;7:93–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780070113>.
- Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55–78. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(73\)90035-8](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(73)90035-8).
- Cats A. Is psoriatic arthritis an entity? In: *Rheumatology-85. Proceedings of the XVIth International Congress of Rheumatology.* Brooks PM, York JR, editors. Sydney: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1985. 295–301 p.
- FitzGerald O, Dougados M. Psoriatic arthritis: One or more diseases? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):435–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2006.02.002>.
- Dougados M. Psoriatic arthritis: Is it for real? *Joint Bone Spine.* 2007;74:311–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.11.012>.
- Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:589–604. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2010.05.007>.
- Bennett RM. Psoriatic arthritis. In: *Arthritis and related conditions.* 9th ed. McCarty DJ, editor. Philadelphia: Lea &Febiger; 1979. P. 645.
- Vasey F, Espinoza LR. Psoriatic arthropathy. In:

- Spondyloarthropathies. Calin A, editor. Orlando, Florida: Grune & Stratton; 1984. p. 151–85.
16. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis – an analysis of 220 patients. *Q J Med.* 1987;238:127–41.
 17. Агабабова ЭР, Бадокин ВВ, Эрдес ШФ и др. Разработка и апробация диагностических критериев псориатического артрита. *Терапевтический архив.* 1989;61(12):117–21. [Agababova ER, Badokin VV, Erdes ShF, et al. Development and approbation of diagnostic criteria of psoriatic arthritis. *Terapevticheskii arkhiv.* 1989;61(12):117–21. (In Russ.)]
 18. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1080–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199906\)42:6<1080::AID-ANR2>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199906)42:6<1080::AID-ANR2>3.0.CO;2-7).
 19. Fournie B, Crognier L, Arnaud C, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999;66(10):446–56.
 20. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, et al. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Aug;44(8):1056–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh686>.
 21. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(3):511–5.
 22. Бадокин ВВ, Трошкина ИА, Александрова ЕН. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду у больных с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2011;(5):32–7. [Badokin VV, Troshkina IA, Aleksandrova EN. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;(5):32–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1458>.
 23. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P. Mechanisms of TNF-alpha and Rank L mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest.* 2003;111:821–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200316069>.
 24. Эрдес ШФ, Галушко ЕА, Бахтина ЛА и др. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ (предварительные результаты). *Терапевтический архив.* 2005;77(5):65–8. [Erdes ShF, Galushko EA, Bakhtina LA, et al. Incidence rates of articular pain in urban and rural population of Russia (preliminary data). *Terapevticheskii arkhiv.* 2005;77(5):65–8. (In Russ.)]
 25. Mas AJ, Rote's-Querol J. Erosive osteoarthritis of the feet: Description of two patients. *Joint Bone Spine.* 2007;74:296–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.08.006>.
 26. Olivieri I, Scarano E, Padula A, et al. Dactylitis, a term for different digit diseases. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):333–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740600906677>.
 27. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:214. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2580>.
 28. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:9–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03363.x>.
 29. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M, et al. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.080952>.
 30. Lories RJ, Matthys P, de Vlam K, et al. Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychopariostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:595–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.013599>.
 31. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR γ + CD3+CD4 γ CD8 γ enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18:1069–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2817>.
 32. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, et al. The relationship between the extensor tendon entheses and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis – a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:253–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel214>.
 33. Tan AL, Tanner SF, Waller ML, et al. High-resolution [18F] fluoride positron emission tomography of the distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis – a bone-entheses–nail complex. *Rheumatology (Oxford).* May 2013;52(5):898–904. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes384>.
 34. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R569–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1698>.
 35. Молочков ВА, Бадокин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. Псориаз и псориатический артрит. Москва: КМК, Авторская академия. 2007. 300 с. [Molochkov VA, Badokin VV, Al'banova VI, Volnukhin VA. *Psoriasis i psoriaticheskii artrit* [Psoriasis and psoriatic arthritis]. Moscow: KMK, Avtorskaya akademiya. 2007. 300 p.]
 36. Ramakrishnan S, Das SK, Mishra K. Systemic sclerosis with pencil-in-cup deformity. *Rheumatology (Oxford).* May 2001;40(5):594–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.5.594>.
 37. Tan J, Göğüş F, Sepici V. «Pencil-in-cup» deformity in Behcet's disease. *Br J Rheumatol.* Jul 1993;32(7):644–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/32.7.644-a>.

Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) по проблеме «Системная склеродермия»

Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н., Шабанова С.Ш.

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:
Lidia Ananyeva;
ananieva@iramn.ru

Поступила 17.06.14

Основными целями EUSTAR (The EULAR Scleroderma Trials And Research group) являются координация и централизация научных исследований по проблеме системной склеродермии (ССД) в Европе, достижение консенсуса в основанных на доказательной медицине стандартах ведения больных, повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов и прогноза болезни.

Под эгидой EUSTAR более 100 центров объединили свои усилия в решении фундаментальных научных проблем, в изучении клинических аспектов заболевания и проведении клинических испытаний. Главной задачей работы было длительное наблюдение и современное лечение когорты больных ССД, обследованных по стандартному протоколу, и накопление информации в унифицированной европейской базе данных, которая в настоящее время включает более 10 тыс. больных. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой сформирована когорта из 220 больных ССД, из которых в динамике ежегодно обследуется 90–100 человек.

По результатам выполнения основных общих проектов охарактеризовано современное течение ССД, изучены причины смерти и особенности специфических подгрупп больных (ювенильная склеродермия, ССД у пожилых, поражение легких, сердца, желудочно-кишечного тракта и др.). Были предложены новые диагностические критерии ССД и алгоритм очень ранней, доклинической диагностики болезни. На основании проведенного анализа первых 3656 больных с ССД были выявлены основные клинические характеристики диффузной и лимитированной форм ССД на современном этапе.

Совокупная информация о больных была использована в многоцентровых международных проектах, результаты которых представлены в совместных публикациях. По результатам выполнения проектов EUSTAR с участием ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было опубликовано 28 статей. Анализ результатов научных исследований, полученных в рамках работы в EULAR/EUSTAR, дает основание утверждать, что ранняя диагностика, своевременное выявление поражения внутренних органов и применение современных стандартов терапии могут способствовать повышению КЖ больных, уменьшению тяжести ССД и снижению смертности при этом заболевании.

Ключевые слова: системная склеродермия; EUSTAR.

Для ссылки: Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Шабанова СШ. Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) по проблеме «Системная склеродермия». Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):682–688.

THE MAIN RESULTS OF COOPERATION BETWEEN THE V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY AND RESEARCH CENTERS OF EUROPE WITHIN THE EUSTAR (EULAR SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH GROUP) IN SYSTEMIC SCLEROSIS Ananyeva L.P., Starovoitova M.N., Shabanova S.Sh.

The major goals of the EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials And Research group) are to coordinate and centralize systemic sclerosis (SS) researches in Europe, to reach a consensus in the standards of evidence-based medicine for patient management, to enhance treatment efficacy, and to improve quality of life in patients and prognosis.

Under the aegis of the EUSTAR, more than 100 centers have combined their efforts to solve basic research problems, to study the clinical aspects of the disease, and to conduct clinical trials. The major task of their activities has been to follow-up and timely treat SS patients examined according to a standard protocol, and to accumulate information in the unified European database that includes more than 10,000 patients now. The V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology has formed a cohort of 220 patients with SS, of whom 90–100 persons are annually followed up.

The main joint projects implemented have shown the present-day course of SS, studied the causes of death, and characteristics of patient subgroups (juvenile scleroderma, SS in the elderly, damage of the lung, heart, gastrointestinal tract, etc.). New diagnostic criteria for SS and an algorithm for its very early, preclinical diagnosis have been proposed. An analysis of the first 3656 patients with SS has revealed the major clinical characteristics of its diffuse and limited forms at the present stage.

Pooled patient data have been used in international multicenter projects whose results are given in joint publications. The results of EUSTAR projects with the participation of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology are covered in 28 articles. Analysis of the results of EULAR/EUSTAR researches gives grounds to hold that the early diagnosis and timely detection of visceral injuries and the use of current therapy standards may assist in improving the quality of life of patients as well as in reducing the severity of SS and its mortality rates.

Key words: systemic sclerosis; EUSTAR.

Reference: Ananyeva LP, Starovoitova MN, Shabanova SSh. The main results of cooperation between the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and research centers of Europe within the EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research group) in systemic sclerosis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):682–688.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-682-688>

анамнеза по специальным опросникам, объективную оценку проявлений болезни: одышки по NYHA, пульса, артериального давления, счета Роднана, боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), феномена Рейно, количества дигитальных язв. Одновременно определялись основные иммунологические параметры: антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к Scl-70 (анти-Scl-70), антицентромерные антитела (АЦА), комплемент, антитела к рибонуклеопротеину (РНП), РНК-полимеразе III; биохимические показатели: уровень С-реактивного белка (СРБ), креатинфосфокиназы (КФК), СОЭ, протеинурия. Выполнялись видеокapилляроскопия ногтевого ложа, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), функциональные легочные тесты, рентгенография или компьютерная томография (КТ) грудной клетки, проба Реберга, оценка насыщения крови кислородом в покое и при нагрузке, тест 6-минутной ходьбы. Заполнялся опросник HAQ-SS. Соисполнителями темы были лаборатории рентгенодиагностики, функциональной диагностики, клинической биохимии, клинической иммунологии, эпидемиологии и генетики.

На первом этапе основной задачей была унификация обследования больных по европейским стандартам. С этой целью в феврале 2009 г. был организован семинар по унификации и стандартизации оценки кожных проявлений ССД, в частности, по определению кожного счета. Семинар провел эксперт EULAR Л. Цирьяк (Венгрия). В подготовке и проведении семинара приняли участие сотрудники, задействованные в выполнении темы: Т.А. Невская, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.А. Конева и О.Б. Овсянникова. Были апробированы и внедрены в практику методы оценки активности и тяжести ССД, а также кардиореспираторных нарушений (функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, КТ грудной клетки), патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек, сосудистых ишемических нарушений (синдрома Рейно, дигитальных язв), КЖ и состояния здоровья больных ССД (опросники HAQ-SS и др.). Для стандартизации видеокapилляроскопии ногтевого ложа (методики выполнения, требования к оборудованию, протокол, параметры оценки и др.) сотрудник лаборатории Р.Т. Алекпе-

ров принял участие в работе 3-го Международного курса по капилляроскопии (Генуя, Италия, 15–19 сентября 2008 г.). Также сотрудниками лаборатории была проведена унификация современных методов выявления и оценки органной патологии – интерстициального поражения легких (ИПЛ), легочной гипертензии, эзофагита и пищевода Барретта.

На втором этапе работы были начаты сбор материала и заполнение базы данных. В результате в лаборатории микроциркуляции и воспаления сформирована когорта из 220 больных ССД, из которых в динамике ежегодно обследуется 90–100 человек. Общее число зарегистрированных в базе визитов превышает 600. В настоящее время обеспечивается курация в динамике примерно 60% когорты. Создание базы данных позволило не только надежно сохранять большой объем информации (архивная функция), но и использовать ее с целью динамической оценки активности, тяжести, КЖ, проводить анализ клинических данных в сопоставлении с терапией, корректировать текущие программы лечения. Важным моментом является возможность сравнения собственных данных с данными других центров. Совокупная информация о больных была использована в многоцентровых международных проектах, результаты которых представлены в совместных публикациях. Участвовавшие в выполнении проекта сотрудники включены в число соавторов ряда статей. В тех случаях, когда используется база данных ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой, институт включается в список центров, принимавших участие в работе. Так, в 2005–2007 гг. он принимал участие в выполнении проекта EUSTAR database и трех раундах Делфи (Delphi rounds) для создания рекомендаций по лечению ССД, опубликованных в 2010 г. [3]. Результаты совместных научных исследований широко публикуются, и эти публикации цитируются в Medline. По результатам выполнения проектов EUSTAR с нашим участием было опубликовано 28 статей.

Основные научные результаты участия в работе EUSTAR

Основными направлениями клинических исследований в рамках EULAR/EUSTAR были анализ современной клинической картины и причин смерти при ССД, усовершенствование диагностики и лечения данного заболевания. По результатам выполнения основных общих проектов охарактеризовано современное течение ССД, изучены причины смерти и особенности специфических подгрупп больных (ювенильная склеродермия, ССД у пожилых, поражение легких, сердца, ЖКТ и др.). Были предложены новые диагностические критерии ССД и алгоритм очень ранней, доклинической диагностики болезни [3].

На основании проведенного анализа первых 3656 историй больных с ССД выявлены основные клинические характеристики диффузной и лимитированной форм ССД на современном этапе. Было установлено, что среди европейских пациентов преобладали больные с лимитированной формой ССД (лССД), при этом синдром Рейно встречался с одинаковой частотой у пациентов с лССД и диффузной формой (дССД). При дССД с большей частотой выявлялись трофические нарушения, поражение мышц, легких и почек. Специфические для ССД аутоантитела, такие как анти-Scl-70, встречались у 61 % пациентов с дССД, АЦА – у 47% с лССД. Активная фаза заболевания в два раза чаще отмечалась при дССД [4] (табл. 1).

Таблица 1 Основные клинико-лабораторные проявления ССД, %

Параметры ССД	Диффузная форма (n=1349)	Лимитированная форма (n=2101)
Синдром Рейно	96	95
Дигитальные язвы	43	33
Синовиты	21	14
Мышечная слабость	37	23
Мышечная атрофия	21	11
Легочный фиброз	53	34
Эзофагит	68	66
Поражение кишечника	22	21
Легочная гипертензия	22	20
Диастолическая дисфункция	17	15
Склеродермическая почка	4	1
АЦА	6	47
Анти-Scl-70	61	23
Активная фаза болезни	50	21

В 2009 г. были опубликованы совместно разработанные Европейские клинические рекомендации по лечению ССД, включающие 14 разделов по основным проявлениям болезни. Эти рекомендации учитываются при лечении больных в России. Отечественные рекомендации по лечению ССД приведены в соответствии с международными, эти данные используются в педагогической работе сотрудников Института [5].

Важной в практическом плане была работа по изучению причин и факторов риска смертельных исходов при ССД на современном этапе [6]. За время создания базы данных EUSTAR зарегистрировано 234 летальных исхода, из них более половины (55%) были связаны непосредственно с ССД (табл. 2).

Ведущие причины смерти – ИПЛ, легочная артериальная гипертензия, аритмии, развитие склеродермического почечного криза. Среди причин летальных исходов, не связанных с основным заболеванием, были отмечены инфекции (пневмонии, септицемия), паранеопластические заболевания, кардиоваскулярные осложнения.

Т. Hügle и соавт. [7] провели сравнительные исследования особенностей ССД, начавшейся в пожилом возрасте – после 75 лет (123 больных) и более молодом возрасте (n=8431). Проявления ССД, начавшейся после 75 лет, отличаются от ее симптоматики у пациентов, заболевших в более молодом возрасте (табл. 3). Так, для более поздней ССД характерны лимитированное поражение кожи, поражение сердца, в том числе нарушение проводимости, диастолическая дисфункция. Кроме того, наиболее часто встречались легочная артериальная гипертензия и системная артериальная гипертензия. В целом, несмотря на лимитированный характер поражения кожи, наиболее активной и прогностически неблагоприятной была ССД, развившаяся в пожилом возрасте.

При ССД на фоне хронического пищеводного рефлюкса развивается пищевод Барретта, при котором метаплазия и последующая дисплазия слизистой оболочки являются факторами риска развития аденокарциномы пищевода [8, 9]. В одной из работ были проспективно прослежены пациенты с поражением ЖКТ, в частности с пищеводом Барретта. Частота развития аденокарциномы составила 4% в год по данным проспективного трехлетнего наблюдения у больных с признаками дисплазии. Так как известно, что ранняя диагностика аденокарциномы повышает выживаемость, авторы предлагают у больных с впервые выявленной ССД проводить эндоскопическое исследование пищевода (с биопсией слизистой оболочки при выраженных его изменениях) один раз в 3 года при наличии метаплазии (без дисплазии) и ежегодно при подтвержденной дисплазии [10].

В одном из проектов были проанализированы результаты базы данных, связанные с наличием дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [11]. В исследование было включено 7073 больных ССД. Частота дисфункции ЛЖ [фракция изгнания (ФИ) <55%] составила 5,4%. Изучены 129 больных с ФИ <55% и 256 больных с нормальной ФИ. Были выявлены следующие независимые факторы, связанные с развитием дисфункции ЛЖ:

- возраст,
- мужской пол,
- дигитальные язвы,
- миозит,
- поражение легких.

Кроме того, установлено, что благоприятное влияние на функцию ЛЖ оказывает прием блокаторов кальциевых каналов.

В настоящее время в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) диагноз ССД может быть подтвержден при наличии проксимальной индурации кожи или двух из трех дополнительных критериев: склеродактилия, дигитальные язвы и легочный фиброз. Однако у многих пациентов при отсутствии проксимальной склеродермии имеется серьезная органная патология, например такая, как легочная гипертензия. Прогрессирующая висцеральная патология может выявляться у пациентов, не удовлетворяющих критериям ACR. Подобные изменения встречаются уже на ранних стадиях болезни из-за сосудистых, фиброзных и воспалительных нарушений, когда клинические симптомы еще неочевидны. Поэтому на ранней стадии болезни диагностика ССД может вызывать серьезные затруднения. По этой причине, а также для начала эффективной терапии своевременная и возможно ранняя диагностика представляется чрезвычайно важной. Большим достижением можно считать разработку **алгоритма ранней диагностики ССД и создание новых диагностических критериев ССД** [3].

Таблица 2 Причины смерти при ССД

Причины смерти	Число, n (%)
Всего смертей	234 (100)
А. Связанные с ССД	128 (55)
В том числе:	
легочный фиброз	45 (19)
«изолированная» легочная артериальная гипертензия	33 (14)
аритмии	14 (6)
левожелудочковая недостаточность	8 (3)
правожелудочковая недостаточность	5 (2)
бивентрикулярная недостаточность	4 (2)
тампонада сердца (перикардит)	2 (1)
острый склеродермический криз	10 (4)
желудочно-кишечные осложнения	7 (3)
Б. Не связанные с ССД	96 (41)
В том числе:	
инфекции (пневмонии, септицемия)	31 (13)
опухоли	30 (13)
кардиоваскулярные осложнения	28 (12)

Таблица 3 Проявления ССД в зависимости от возраста начала болезни, %

Проявления	Возраст <75 лет	Возраст >75 лет
Диффузная форма	32,5	18
Лимитированная форма	58	74
Анти-Scl-70	32	23
АЦА	34	54
Дигитальные язвы	33	22
Нарушения проводимости	10	22
Диастолическая дисфункция	16	30
Легочная гипертензия	20	35
Артериальная гипертензия	20	41
Повышение маркеров воспаления	30	44
Смертность	6,7	22
Время от установления диагноза до смерти, мес	41	73

Алгоритм диагностики очень ранней ССД, по сути предклинической стадии болезни, включает два этапа. Подозрение на очень раннюю ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеется феномен Рейно. Еще один важный ранний симптом – отек пальцев или всей кисти, даже если он возникает непостоянно. Известно, что отечность кистей (puffy fingers, puffy hands) относится к независимым предикторам эволюции феномена Рейно в ССД [12]. На первой ступени диагностики больного с феноменом Рейно и/или отеком кистей необходимо направить на тестирование в сыворотке крови АНФ. **Феномен Рейно, отек кистей и позитивный результат теста на АНФ** расцениваются как критерии «первого уровня» («красные флаги»). Выявление этих признаков на первом этапе диагностического поиска служит основанием для направления пациента на консультацию к опытному ревматологу, хорошо знающему клиническую картину ССД. Ревматолог решает вопрос о назначении обследования на втором этапе диагностики и по показаниям назначает капилляроскопию, специальное иммунологическое обследование для выявления антител к топоизомеразе (Scl-70) и АЦА [13]. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей может быть установлен диагноз очень ранней ССД, и он обязательно должен наблюдаться ревматологом. В план ведения такого больного ревматолог включает дополнительные исследования для выявления патологии внутренних органов: КТ органов грудной клетки для исключения ИПЛ, функциональные легочные тесты для диагностики рестриктивных нарушений, определение диффузионной способности легких, манометрию пищевода для оценки тонуса нижнего сфинктера и рефлюкса пищевода или рентгенографию пищевода для выявления его гипотонии, а также ЭКГ и ЭхоКГ для уточнения характера кардиальной патологии. В результате такого обследования нередко выявляются признаки, означающие, что болезнь перешла из предклинической стадии в манифестную с формированием висцеральных поражений. Так, у 42–48% больных с феноменом Рейно, АНФ и/или характерными капилляроскопическими изменениями (и без других клинических проявлений ССД) при углубленном обследовании выявилось как минимум одно функциональное нарушение, свидетельствующее о вовлечении внутренних органов.

Расширившиеся возможности обследования и итоги длительных наблюдений за эволюцией ССД подготовили почву для разработки новых классификационных критериев ССД (табл. 4). С этой целью EULAR и ACR осуществи-

ли совместный проект, в выполнении которого приняли участие эксперты по ССД из разных стран, использовался метод Delphi exercises. После формирования списка диагностически значимых параметров был определен их вес и создана классификационная система, апробированная на начальной выборке больных ССД, в которую вошли по 100 человек из Европы и США. В критерии включены 10 признаков. Пациенты, «набирающие» в сумме 9 баллов и более, классифицируются как имеющие достоверную (definite) ССД. При тестировании новых критериев на валидационной выборке чувствительность составила 91%, специфичность – 92%. Тестирование на этой же выборке критериев ACR 1980 г. показало их меньшую чувствительность (75%) и специфичность (72%). Новые критерии будут предложены для эпидемиологических исследований и клинических испытаний после апробации в клинической практике и утверждения EULAR и ACR.

Один из проектов, не связанных непосредственно с базой данных EUSTAR, был посвящен эволюции смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) и включил большую группу больных (n=161), прослеженных в среднем в течение 8 лет. Поскольку для СЗСТ не существует унифицированных или валидированных критериев диагностики, было проведено сравнение применяемых на практике критериев диагностики СЗСТ, предложенных Sharp, Alarcon-Segovia и Kasukawa. Через 8 лет 58% больных, первоначально удовлетворяющих критериям Kasukawa, сохраняли клиническую и иммунологическую обособленность от других «классических» ревматических заболеваний, оставаясь в рамках СЗСТ, что предполагает нозологическую самостоятельность болезни. У трети (29%) больных, дебютирующих по типу СЗСТ, в дальнейшем развиваются определенные ревматические заболевания – системная красная волчанка, ССД, ревматоидный артрит или их перекресты (рис. 2). В 11,6% случаев в конце наблюдения сохранялись признаки СЗСТ, которое определенно не классифицировалось ни в одно из известных (и имеющих критерии диагноза) ревматических заболеваний, в связи с чем условно было названо недифференцированным заболеванием соединительной ткани [14].

Таким образом, процесс эволюции заболевания, удовлетворяющего имеющимся критериям СЗСТ, в частности, критериям Kasukawa, может происходить по двум направлениям. Первое – «количественное» прогрессирование с нарастанием и расширением симптоматики при сохранении первичного симптомокомплекса и персистирования высоких титров антител к рибонуклеопротеиду (без появления других антиядерных антител). Своеобразное (и при

Таблица 4 Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR

Параметры (ITEMS)	Варианты признаков (SUBITEMS)	Баллы
Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)		9
	Утолщение кожи пальцев (только большой счет)	Отек пальцев Все пальцы дистальнее ПФС
Дигитальная ишемия (только большой счет)		2
		Язвочки Рубчики
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения		2
Легочная артериальная гипертензия и/или ИПЛ		2
Феномен Рейно		3
Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)		3

этом стабильное в течение нескольких лет) сочетание проявлений разных ревматических заболеваний и уникальный аутоиммунный профиль у таких больных свидетельствуют о том, что это особое клинико-иммунологическое состояние, по-видимому, является нозологически самостоятельным заболеванием. Вторым вариантом эволюции СЗСТ – формирование другой ревматической болезни. При использовании и анализе базы данных было выявлено, что критерии диагностики СЗСТ, предложенные Kasukawa и соавт., наиболее оптимальны для использования в клинической практике [15].

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой также принял участие в нескольких фундаментальных проектах EUSTAR:

1. «Модуляция продукции дермального коллагена путем воздействия на аденозиновые A2A-рецепторы» (2010) [16].

2. «Полиморфизм гена *VEGF* при ССД» (2009) [17].

В выполнении проектов участвовало 9–10 центров Европы (Франция, Италия, Германия, Австрия, Польша, Венгрия, Россия и др.). Лабораторная часть проектов выполнялась в Германии и во Франции. Нами были отправлены биологические образцы на 60 больных ССД и 50 лиц из группы сравнения. Результаты были опубликованы в ведущих зарубежных журналах.

Наряду с научной работой EUSTAR организует образовательные мероприятия для ревматологов разного уровня. С 2005 г. каждые два года проводятся школы для молодых ученых, в работе которых принимали участие научные сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В 2011 г. проведен углубленный курс изучения легочной гипертензии, на ведущих мировых форумах и конгрессах ежегодно проводятся специализированные сессии по ССД. В 2012 г. открылся специальный on-line курс обучения EULAR по ССД.

С 2007 г. по инициативе EUSTAR в Европе проводится день склеродермии. Ежегодно в конце июня одно из заседаний Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой посвящается достижениям в изучении и лечении ССД.

Заключение

Анализ результатов научных исследований, полученных в рамках работы EULAR/EUSTAR, дает основание утверждать, что ранняя диагностика, своевременное выявление поражения внутренних органов и применение современных стандартов терапии могут способствовать повышению КЖ больных, уменьшению тяжести ССД и снижению смертности при этом заболевании.

Перспективы дальнейшей работы в рамках EULAR/EUSTAR

В настоящее время EUSTAR предложила новую модификацию базы данных с добавлением специальных

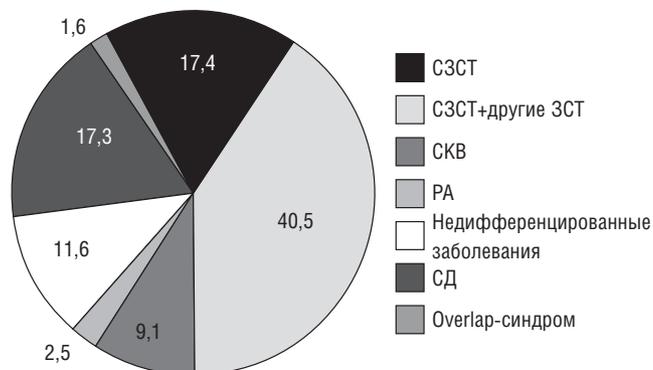


Рис. 2. Эволюция СЗСТ у 161 больного, %

приложений для клинических испытаний. Основная цель модификации – разработка системы оценки эффективности при клинических исследованиях и собственно проведение клинических испытаний современных методов лечения отдельных проявлений ССД. На основании совокупных результатов уже проведенной работы можно констатировать, что поддержание базы данных для проспективного наблюдения когорты больных ССД в рамках проекта EULAR/EUSTAR и одновременное участие в международных клинических испытаниях позволит объективно оценить эффективность основных видов терапии ССД для разработки клинических рекомендаций, основанных на доказательствах. Создание таких рекомендаций улучшит информированность врачей по курации основных проявлений ССД, что может повысить уровень специализированной помощи больным ССД в России.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №364, 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.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников лаборатории микроциркуляции и воспаления за помощь в сборе материала, заполнении тематических карт и базы данных пациентов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЧАСТИЯ В МЕЖДУНАРОДНОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ ПО ЛИНИИ EULAR/EUSTAR

1. Tyndall A, Mueller-Ladner U, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis in Europe: first report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group database. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1107. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.036038> *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
2. Meier FM, Frommer KW, Dinsler R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma

- Trials and Research group database. Collaborators. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1355–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200742>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
3. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research

- Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.136929>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
4. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062901>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
 5. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Landewe RB, et al. EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: methods of elaboration and results of systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):629–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.095299>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
 6. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. (в соавт. Л.П. Ананьева). Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1809–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.114264>.
 7. Hügle T, Schuetz P, Daikeler T, et al. Late-onset systemic sclerosis – a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):161–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq321>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
 8. Каратеев АЕ, Мовсисян ММ, Ананьева ЛП, Раденска-Лоповок СГ. Патология пищевода при системной склеродермии: данные клинико-эндоскопического обследования. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(1):54–9. [Karateev AE, Movsisyan MM, Anan'eva LP, Radenska-Lopovok SG. Esophageal pathology in scleroderma systematica: clinical and endoscopic findings. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(1):54–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-505>.
 9. Каратеев АЕ, Мовсисян МС, Раденска-Лоповок СГ, Ананьева ЛП. Реальная частота эрозивного эзофагита и пищевода Барретта при системной склеродермии: данные 12-месячного проспективного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2012;54(5):51–5. [Karateev AE, Movsisyan MS, Radenska-Lopovok SG, Anan'eva LP. The real prevalence of erosive esophagitis and Barrett's esophagus in systemic scleroderma: data from 12-months prospective study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;54(5):51–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1182>.
 10. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, et al. (в соавт. Л.П. Ананьева). Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(8):1440–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker110>.
 11. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):218–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.103382>. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
 12. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;73(12):2087–93. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203716. Epub 2013 Aug 12. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
 13. Heijnen IA, Foocharoen C, Bannert B, et al. Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis: a EUSTAR group-based study. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2 Suppl 76):96–102. *Институт ревматологии указан в списке участников работы.*
 14. Cappelli S, Randone SB, Martinovic D, et al. (в соавт. Л.П. Ананьева, О.А. Конева). Mixed Connective Tissue Disease (MCTD): one diagnosis, more evolutions. 13th Mediterranean Congress on Rheumatology. Croatia, Cavtat; 18–20. 2009 [OP23]
 15. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al. (в соавт. Л.П. Ананьева, О.А. Конева). «To be or not to be», ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(4):589–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.07.010>.
 16. Busch N, Maurer B, Akhmetshina A, et al. (в соавт. Т.А. Невская). The transcription factor fos-related antigen-2 (Fra-2) regulates the production of extracellular matrix in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):280–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25056>.
 17. Allanore Y, Borderie D, Airo P, et al. (в соавт. Т.А. Невская). Lack of association between 3 vascular endothelial growth factor gene polymorphism and systemic sclerosis: results from multicenter EUSTAR study of European Caucasian patients. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):257–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.054346>.

**Ответы на вопросы к статье
Т.В. Коротаевой
«Псориатический артрит:
классификация, клиническая
картина, диагностика, лечение»
(с. 659)**

- 1 - Е
2 - А
3 - В
4 - Е
5 - В
6 - Д
7 - Б
8 - Д
9 - В

Европейский конгресс ревматологов, (Париж, 11–14 июня 2014 г.) – проблемы ревматоидного артрита

Авдеева А.С., Каратеев Д.Е., Денисов Л.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: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 09.10.14

В июне 2014 г. в Париже прошел 15-й ежегодный Европейский конгресс ревматологов. Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонализированной терапии и многое другое. Одно из центральных мест на конгрессе занимали вопросы раннего ревматоидного артрита (РА).

Ряд работ касался эффективности и безопасности применения различных схем терапии РА в дебюте заболевания, вопросам отмены терапии генно-инженерными биологическими препаратами при достижении ремиссии, а также сохранение безлекарственной ремиссии РА. На конгрессе обсуждались новые результаты исследования tREACH, в котором сравнивались три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия метотрексатом (МТ), сульфасалазином и гидроксихлорохином в сочетании с внутримышечным введением глюкокортикоидов (ГК), комбинированной терапии этими препаратами и перорально принимаемыми ГК и монотерапии МТ с пероральным приемом ГК. Большое количество докладов касалось применения ингибиторов фактора некроза опухоли α , оценке их иммуногенности, а также анализу причин отмены терапии и нежелательным реакциям, развивающимся на фоне лечения. Обсуждались некоторые аспекты терапии традиционными базисными противовоспалительными препаратами. Ряд докладов касался применения новых лабораторных биомаркеров РА.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволяют оптимизировать терапию такого распространенного ревматического заболевания, как РА.

Ключевые слова: 15-й Европейский конгресс ревматологов; ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Для ссылки: Авдеева АС, Каратеев ДЕ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Европейский конгресс ревматологов (Париж, 11–14 июня 2014 г.) – проблемы ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):689–696.

THE EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY (PARIS, 11–14 JUNE 2014): PROBLEMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS Avdeeva A.A., Karateev D.E., Denisov L.N., Nasonov E.L.

The 15th annual European Congress of Rheumatology took place in Paris in June 2014. Its program was extremely diverse and included a discussion of new data pertinent to the diagnosis and treatment of the most common rheumatic diseases and problems of their etiology and pathogenesis, personalized therapy, and many others. The Congress focused on the problems of early rheumatoid arthritis (RA).

A number of papers concerned the efficiency and safety of different therapy regimens for RA at its onset, the discontinuation of biological therapy after achievement of remission, and the maintenance of drug-free RA remission. The Congress discussed new results of the tREACH trial comparing three treatment regimens for early inflammatory arthritis: combined therapy with methotrexate (MT), sulfasalazine, and hydroxychloroquine in conjunction with intramuscular glucocorticoids (GC); combined therapy with these drugs in conjunction with oral GC; and MT monotherapy with oral GC. A large number of reports dealt with the use of tumor necrosis factor- α inhibitors, the evaluation of their immunogenicity, and the analysis of reasons for therapy discontinuation and adverse reactions. Some aspects of therapy with disease-modifying antirheumatic drugs were discussed. A number of reports concerned the application of novel laboratory biomarkers for RA. Thus, sufficiently many new data that will be able to optimize therapy for common rheumatic disease, such as RA, were presented at the Congress.

Key words: 15th European Congress of Rheumatology; rheumatoid arthritis; biological agents; tumor necrosis factor- α inhibitors.

Reference: Avdeeva AA, Karateev DE, Denisov LN, Nasonov EL. The European Congress of Rheumatology (Paris, 11–14 June 2014): Problems of rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):689–696.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-689-696>

В июне 2014 г. в Париже прошел 15-й ежегодный Европейский конгресс ревматологов. Как обычно, он стал крупнейшим событием мировой ревматологии. Остановимся более подробно на некоторых материалах, которые отражают современные тенденции в лечении ревматоидного артрита (РА).

Стратегия лечения ревматоидного артрита

Большое внимание по-прежнему уделяется проблемам раннего РА. Современные принципы лечения данного заболевания основаны на ран-

ней агрессивной терапии в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии. В связи с этим представляют интерес данные J.A. van Nies и соавт. [1], проанализировавших продолжительность симптомов РА до начала терапии у пациентов, находящихся в состоянии безлекарственной ремиссии на протяжении 1 года и более (по данным Лейденской когорты раннего артрита и исследования ESPOIR). В общей сложности 157 (18%) из 864 пациентов Лейденской когорты и 26 (5%) из 558 больных когорты исследо-

вания ESPOIR достигли безлекарственной ремиссии через 15 лет и 4 года наблюдения соответственно. Продолжительность заболевания, после которой шансы на достижение стойкой ремиссии резко уменьшались, составила 14,1 нед в Лейденской когорте и 15,3 нед в исследовании ESPOIR. Для серопозитивных по ревматоидному фактору / антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (РФ/АЦЦП) пациентов «терапевтическое окно» было меньше, по сравнению с серонегативными больными (14,6 и 18,9 нед соответственно). Таким образом, результаты исследования подтверждают, что наиболее эффективной оказывается терапия, начатая в первые 13–19 нед от появления первых симптомов заболевания.

В сообщении Д.Е. Каратеева и соавт. [2] приведены предварительные результаты российского исследования РЕМАРКА, в котором применялась стратегия «Treat to Target» с использованием в качестве основного препарата подкожной формы метотрексата (МТ), при недостаточной эффективности которого к терапии добавлялись генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В течение 12 мес были прослежены 88 пациентов (22 мужчины, 66 женщин), 81 (92%) IgM РФ+, 77 (87,5%) АЦЦП+, в том числе 46 больных с ранним РА с длительностью симптомов ≤ 6 мес и 42 пациента с длительностью заболевания 22 [11; 53] мес. Через 6 мес достигли низкой активности или ремиссии по DAS28 43 (49%), по SDAI – 53 (60%), по CDAI – 55 (63%) пациентов. На 12-м месяце низкая активность или ремиссия по DAS28 регистрировалась у 54 (61%), по SDAI – у 65 (74%), по CDAI – у 67 (76%) пациентов. Комбинированную терапию с использованием ГИБП получали 57 (65%) пациентов, средняя продолжительность лечения до назначения ГИБП составляла 3 [3; 6] мес, при этом адалимумаб (АДА) назначался 39 пациентам, цертолизумаб пэгол (ЦЗП) – 4, абатацепт (АБЦ) – 12, тоцилизумаб (ТЦЗ) – 4 и ритуксимаб (РТМ) – также 4 больным (в том числе 13 случаев переключения между ГИБП). Доля пациентов, у которых достигается клиническая ремиссия по различным показателям, была значительно выше среди хорошо ответивших на МТ в течение первых 3–6 мес. Функциональное восстановление ($HAQ \leq 0,5$) значительно чаще наблюдалось у пациентов с хорошим начальным ответом на МТ подкожно. Пациенты с ранним РА значительно реже нуждались в лечении ГИБП (52%), чем пациенты с развернутой стадией РА (79%; $p=0014$).

Возможности достижения безлекарственной (drug-free) ремиссии

Значительное число работ было посвящено оценке эффективности различных схем терапии РА в дебюте заболевания, позволяющих добиться стойкой ремиссии патологического процесса. Целью исследования AVERT [3] являлась оценка эффективности комбинированной терапии подкожным введением АБЦ и МТ или монотерапии АБЦ в отношении индукции ремиссии у 351 пациента с ранним активным РА (длительность симптомов ≤ 2 года). Пациенты были рандомизированы на три группы: АБЦ 125 мг + МТ ($n=119$), АБЦ 125 мг ($n=116$) и МТ + плацебо (ПЛ) ($n=116$). Пациенты получали терапию в течение 12 мес, затем, при достижении ремиссии заболевания, лечение прекращалось. Через 12 мес ремиссия заболевания регистрировалась у 60,9% больных в группе комбинированной терапии, у 42,5% пациентов, получавших монотерапию АБЦ, и у 45,2% больных в группе МТ; через 18 мес наблюдения – у 14,8; 12,4 и 7,8% больных соответственно. Авторы пришли к выводу, что независимым фактором сохранения ремиссии заболевания является меньшая продолжительность симптомов до начала лечения. Была проанализирована динамика

воспалительных изменений в суставах по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4]. Уменьшение явлений синовита, отека костного мозга отмечалось в группе комбинированной терапии АБЦ+МТ, авторы не выявили нарастания воспалительных изменений в суставах к 18-му месяцу наблюдения среди пациентов в состоянии безлекарственной ремиссии. Представляют интерес данные М. Kuijper и соавт. [5], опубликовавших результаты двухлетнего наблюдения за когортой пациентов, исследования tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis CoHort). В исследовании tREACH сравнивались три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия МТ, сульфасалазином (СУЛЬФ) и гидроксихлорохином (ГХ) в сочетании с внутримышечным введением глюкокортикоидов (ГК), комбинированной терапии этими препаратами и ГК внутрь, а также монотерапии МТ с пероральным приемом ГК [6, 7]. Через 3 мес отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ. Частота ремиссии ($DAS < 1,6$) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% ($p > 0,05$). В группах получавших комбинированную терапию среднее значение DAS через 3 мес было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ ($p=0,021$ и $p=0,007$ соответственно). Однако через 12 мес достоверных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было ($p > 0,05$) [7]. Из 281 пациента, включенного в исследование, данные о проводимой терапии через 2 года были доступны на 166 больных. Около 50% пациентов находились в состоянии ремиссии, значение индекса HAQ составило 0,38 (0–2). Синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 58% больных, ГИБП были назначены только 5% пациентов, 13% больных находились в состоянии безлекарственной ремиссии. ГИБП чаще назначались больным, получающим монотерапию МТ+ГК внутрь, по сравнению с пациентами находящимися на комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ, ГХ и пероральным приемом ГК ($p < 0,05$). Таким образом, пациенты, получавшие в начале заболевания тройную терапию БПВП и ГК внутрь, имели меньшую потребность в назначении ГИБП и лучшие функциональные исходы по сравнению с монотерапией МТ и пероральными ГК [5].

Также были представлены новые данные исследования PRIZE. Целью данной работы [8, 9] была оценка возможности поддержания ремиссии (с использованием низких доз этанерцепта – ЭТЦ – или на фоне монотерапии МТ) и безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним РА, достигнутой на фоне индукционной комбинированной терапии МТ и ЭТЦ. В исследование включено 306 пациентов с ранним РА (длительность заболевания 6,5 мес) с умеренной/высокой активностью заболевания ($DAS28 > 3,2$), которые впервые начали получать комбинированную терапию МТ (до 25 мг/нед) и ЭТЦ (50 мг/нед). На втором этапе исследования пациенты, достигшие ремиссии ($DAS28 < 2,6$), были рандомизированы на три группы (1:1:1): МТ в комбинации с низкой дозой ЭТЦ (МТ/ЭТЦ25), монотерапия МТ и ПЛ. Через 39 нед эффективность поддерживающей терапии МТ/ЭТЦ25 [критерии DAS28 – низкая активность, Американской коллегии ревматологов (ACR) – ремиссия, DAS28 – стойкая ремиссия] была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако по критерию ACR50/70 монотерапия МТ не уступала по эффективности комбинированной терапии МТ/ЭТЦ25. При этом монотерапия МТ была эффективнее ПЛ по всем анализируемым критериям эффективности терапии РА. Примечательно, что во всех трех группах не отмечено прогрессирования деструкции суста-

вов по данным рентгенологического исследования. Также авторы попытались выявить предикторы сохранения стойкой ремиссии заболевания через 39 нед поддерживающей терапии. Было продемонстрировано, что стойкая ремиссия через 39 нед в группе, получающей МТ/ЭТЦ25, сохранялась чаще у пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания к 13–52-й неделе индукционной терапии. Среди пациентов, получавших поддерживающую терапию МТ, факторами, связанными с ремиссией, являлись: низкая активность заболевания к 13–52-й неделе, молодой возраст и более низкие уровни С-реактивного белка (СРБ) к 52-й неделе индукционной терапии. Таким образом, достижение ремиссии/низкой активности болезни на фоне индукционной терапии является хорошим прогностическим фактором сохранения стойкой ремиссии при использовании меньших поддерживающих доз ГИБП [10].

На конгрессе были представлены промежуточные результаты проспективного двухлетнего многоцентрового клинического исследования CARERA [11], включающего 400 пациентов с РА, имеющих факторы неблагоприятного прогноза и не получавших терапию БПВП. Пациенты были рандомизированы на три группы: МТ+СУЛЬФ+ГК 60 мг со снижением дозы до 7,5 мг с 7-й недели; МТ+ГК 30 мг со снижением дозы до 5 мг с 6-й недели; МТ+лефлуномид (ЛЕФ) +ГК 30 мг со снижением дозы до 5 мг с 6-й недели лечения. К 16-й неделе терапии ремиссия была достигнута у 70,4% пациентов первой группы и у 73,5 и 68,1% больных второй и третьей групп соответственно ($p=0,713$). Также между группами отсутствовали различия в частоте хорошего ответа по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR), динамике индекса HAQ. Нежелательные реакции (НР) реже регистрировались среди пациентов второй группы (46,9%) по сравнению с пациентами первой и третьей стратегий терапии (61,2 и 69,1% соответственно). Таким образом, промежуточные результаты исследования свидетельствуют о схожей клинической эффективности трех стратегий терапии, однако краткосрочный профиль безопасности был наиболее благоприятным на фоне комбинированной терапии МТ+ГК.

По-прежнему актуальным остается вопрос отмены ГИБП при достижении стойкой ремиссии заболевания. N. Filippi и соавт. [12] оценили частоту развития рецидивов заболевания в течение 1 года после прекращения терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), в группе больных, достигших низкой активности болезни. Авторы провели систематический обзор литературы, включающий статьи, опубликованные до декабря 2013 г., а также тезисы докладов конгрессов ACR и EULAR 2010–2013 гг. Было убедительно продемонстрировано, что обострение заболевания развивается у 19–87% пациентов, прекративших лечение, а также у 9–48% больных на фоне поддерживающей терапии. Учитывая высокий процент обострения заболевания на фоне отмены ГИБП, вероятно, необходимо использовать альтернативные схемы ведения этой группы пациентов. В связи с этим интерес вызывает ретроспективное исследование J. Vogtas-Blasco и соавт. [13], проанализировавших возможность уменьшения дозы АДА у больных в состоянии ремиссии путем увеличения интервала между инъекциями до 21–28 дней. В исследование было включено 109 больных различными ревматическими заболеваниями: РА, псориатическим артритом (ПсА) и анкилозирующим спондилитом (АС), получавших АДА в течение года и достигших стойкой клинической ремиссии, 18 из которых продолжали получать АДА последующие 6 мес с увеличенными интервалами (15 – через 21 день и 3 – через 28 дней). 89% пациентов сохранили клиническую ремиссию, 11% – были

переведены на прежний режим дозирования в связи с обострением заболевания. Предложенная схема терапии позволяет уменьшить дозу ГИБП, а также поддерживать ремиссию заболевания у большей части больных.

Терапия стандартными базисными противовоспалительными препаратами

Ряд работ был посвящен некоторым аспектам терапии стандартными БПВП и особенно МТ. A. Hammond и соавт. [14] оценили целесообразность перевода пациентов с перорального способа введения МТ на подкожный в случае неэффективности или плохой переносимости. Авторы ретроспективно проанализировали 112 пациентов с РА, 49 из которых были переведены на подкожное введение МТ (29 – в связи с плохой эффективностью и 20 – из-за неудовлетворительной переносимости). Монотерапию подкожной формой МТ пациенты получали в среднем 34,6–28,6 мес, причем у 24–40% пациентов удалось достичь низкой активности заболевания, а 7–30% находились в состоянии ремиссии патологического процесса. B. Ng и соавт. [15] сравнили длительность монотерапии таблетированной и парентеральной формами МТ в группе из 7107 больных РА, получавших МТ более 90 дней. Из включенных в исследование пациентов изменение терапии требовалось 3910 больным (3808 из которых получали таблетированный препарат и 102 – парентеральный). Длительность терапии пероральным МТ составила $627\pm 636,5$ дня, по сравнению с $962\pm 786,6$ дня для парентерального способа введения ($p<0,001$). На основании линейной регрессионной модели было установлено, что использование парентерального способа введения МТ было ассоциировано с большей продолжительностью монотерапии, которая также зависела от возраста, начальной и максимальной дозы препарата ($p<0,001$). Ряд работ был посвящен поиску предикторов хорошего ответа на терапию МТ. J. Bluett и соавт. [16] попытались установить предикторы неэффективности терапии МТ, проанализировав результаты лечения 431 больного РА, включенного в NOAR (Norfolk Arthritis Register). По данным регрессионного анализа было установлено, что женский пол, исходное значение индекса HAQ, наличие гомозиготного варианта «shared epitope», а также серонегативность по РФ и АЦЦП ассоциировались с развитием НР и неэффективностью терапии МТ. A. Skarenko и соавт. [17] проанализировали генетические маркеры, связанные с ответом на терапию МТ ($n=448$). Авторы не выявили взаимосвязи хорошего ответа на терапию МТ и динамики рентгенологического прогрессирования с однонуклеотидными полиморфизмами в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*rs1801133* и *rs1801131*), однако авторам удалось идентифицировать ряд других полиморфизмов, связанных с хорошим клиническим и рентгенологическим эффектом МТ (*ABCB1*, *TNF-alpha*, *PTPRC*, *STAT4* и *HLA-DRB1*). Таким образом, при недостаточном эффекте перорального МТ необходимо оценить эффективность подкожного способа введения и только затем решать вопрос о смене или усилении терапии. Также необходимы дальнейшие исследования для выявления предикторов хорошего ответа на терапию МТ для реализации персонализированного подхода к ведению пациентов.

Ремиссия ревматоидного артрита с использованием различных индексов и методов визуализации

V. Romao и соавт. [18] проанализировали частоту ремиссии по разным критериям среди пациентов, получающих ТЦЗ и ингибиторы ФНО α (данные регистра REUMA.PT). В исследование было включено 524 больных РА, 95 из которых полу-

чали ТЦЗ, остальные — различные ингибиторы ФНО α . Через 6 мес лечения частота ремиссии по DAS28 была выше в группе ТЦЗ (57,9 и 23,8% соответственно; $p < 0,05$), частота ремиссии по SDAI, CDAI и критериям ACR/EULAR (2011) была сопоставима на фоне двух схем терапии (20,9; 23,7; 13,3 и 13,9; 13,8; 11,7% соответственно). Была продемонстрирована более высокая эффективность ТЦЗ в группе пациентов, не получавших предшествующего лечения ГИБП (частота ремиссии по DAS28 составила 71,2%). Результаты исследования подтверждают данные о несопадении частоты ремиссии на фоне терапии ТЦЗ, оцениваемой с помощью разных индексов активности. Использование только индекса DAS28 может привести к переоценке результатов терапии ТЦЗ. J. Ramirez Garcia и соавт. [19] сопоставили частоту клинической и ультразвуковой ремиссии у пациентов с РА ($n=46$) и ПсА ($n=54$) — исследование INMUNOREMAR. Через 12 мес терапии в группе больных РА значение индекса DAS28 составило 2,31, при этом 62,5% пациентов находились в состоянии ремиссии, однако воспалительная активность по данным ультразвукового исследования (УЗИ) регистрировалась у 67,3% больных. Таким образом, «ремиссия» заболевания является более широким понятием и включает в себя не только клинические данные, но и ряд инструментальных и лабораторных параметров, которые необходимо оценивать в комплексе при решении вопроса об отмене того или иного лекарственного препарата или смене терапии.

Длительность сохранения эффекта генно-инженерных биологических препаратов

По-прежнему большое внимание уделяется вопросам «выживаемости» терапии ГИБП. Это понятие включает в себя длительность сохранения эффекта того или иного ГИБП. E. Rioux и соавт. [20] проанализировали «выживаемость» ингибиторов ФНО α , а также АБЦ, ТЦЗ и РТМ в реальной клинической практике в группе из 474 пациентов с РА (158 пациентов получали ЭТЦ, 128 — АДА, 73 — АБЦ, 54 — ТЦЗ и 61 — РТМ). Через 24 мес 56% больных продолжили получать ЭТЦ, 39% — АДА, 38% — АБЦ, 55% — ТЦЗ и 67% — РТМ. S. Garcia-Carazo и соавт. [21] проанализировали длительность сохранения эффекта терапии различными ингибиторами ФНО α . В исследование было включено 177 пациентов с РА, получавших инфликсимаб (ИНФ), АДА и ЭТЦ в качестве первого ГИБП. Самая низкая «выживаемость» отмечалась у ИНФ: вероятность отмены препарата в течение 500 дней составила 28,1%, в течение 2000 дней (около 5 лет) — 61,4%, для АДА данные показатели составили 10,2 и 35,5%, а для ЭТЦ — 14 и 31,5% соответственно. Неэффективность была наиболее частой причиной отмены ИНФ (32,7%) и АДА (31,6%), в то время как ЭТЦ в основном отменялся по другим причинам (беременность, злокачественные новообразования и др.). Вероятно, «выживаемость» ГИБП в значительной мере зависит от их потенциальной иммуногенности (способности индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антихимерных и античеловеческих антител, направленных против новых чужеродных эпитопов), что может приводить к снижению эффективности терапии, а также развитию тяжелых инфузионных и других НР. Для оценки иммуногенности ГИБП необходимо учитывать уровень препарата в сыворотке крови, а также наличие антилекарственных антител (АЛА). C. Gainugi и соавт. [22] проанализировали взаимосвязь эффективности терапии с уровнем ИНФ и ЭТЦ в сыворотке крови и наличием антител. В исследование было включено 39 пациентов с умеренной и высокой активностью РА; 20 пациентов получали ИНФ и 19 больных — ЭТЦ. АЛА были обнаружены у 11 пациентов из группы ИНФ и ни у одного пациента

из группы ЭТЦ. У 7 пациентов с наличием антител уровень ИНФ в сыворотке крови не определялся, а у 2 пациентов был снижен до субоптимальных значений. Установлена положительная корреляция уровня препарата с эффектом терапии по критериям EULAR (для ИНФ $r=0,7$; для ЭТЦ $r=0,55$; $p < 0,05$), а также с наличием сопутствующей терапии БПВП ($r=0,459$) и отрицательная корреляция между образованием АЛА и сопутствующей терапией БПВП ($r=-0,492$; $p=0,027$). S. Bandres Ciga и соавт. [23] проанализировали причины развития вторичной неэффективности терапии ГИБП. В исследование было включено 23 пациента с различными ревматическими заболеваниями (РА, ПсА и АС) с вторичной неэффективностью АДА (56,5%) и ЭТЦ (43,5%). У всех больных, получавших ЭТЦ, регистрировалась адекватная концентрация препарата в сыворотке крови и отсутствовали АЛА, в то время как у 17,4% больных, получающих АДА, выявлялось снижение уровня препарата в крови до субоптимального уровня, связанное с иммуногенностью. Авторам не удалось выявить взаимосвязи между развитием вторичной неэффективности и длительностью заболевания, предшествующей терапией ГИБП, а также сопутствующим применением ГК и БПВП. Интерес вызывают данные E. L. Kneepkens и соавт. [24], оценивших фармакокинетику и фармакодинамику ТЦЗ в реальной клинической практике в группе из 46 пациентов с РА. Средний уровень ТЦЗ в сыворотке крови к 24-й неделе составил 9,6 (3,6–16,7) мг/л. Среди больных, ответивших на лечение к 24-й неделе, содержание ТЦЗ в сыворотке крови было достоверно выше, по сравнению с не ответившими на лечение: 20 [6,3; 31,2] и 6,9 [0,2; 1,6] соответственно ($p < 0,05$). Антитела к ТЦЗ не были выявлены ни у одного пациента. V. Ruiz-Esquide и соавт. [25] были получены сходные данные при оценке иммуногенности ТЦЗ в группе из 33 пациентов с РА, находящихся на длительной терапии данным препаратом. Сывороточные уровни ТЦЗ были не оптимальными (<5 мкг/мл) у 60% больных, у 10 из которых уровень препарата не определялся (<1 мкг/мл). Пациенты с адекватным уровнем препарата имели более высокий уровень интерлейкина 6 (ИЛ6) и более низкие значения СРБ и DAS28. Была выявлена корреляция уровня ТЦЗ с содержанием ИЛ6, вместе с тем взаимосвязи уровня препарата с активностью заболевания и содержанием СРБ не установлено. Антитела к ТЦЗ также не были выявлены ни у одного пациента. M. Diana и соавт. [26] были представлены данные по оценке иммуногенности РТМ при РА. Через 24 нед после первого курса терапии у пациентов с адекватным терапевтическим уровнем РТМ регистрировалось более выраженное снижение активности заболевания по DAS28 и SDAI по сравнению с больными с низким уровнем препарата в крови. Антитела к РТМ не были выявлены ни у одного пациента. Таким образом, оценка иммуногенного потенциала ГИБП позволяет выявить группу пациентов с первичной и вторичной неэффективностью терапии и своевременно оптимизировать лечение.

Новое в терапии ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими препаратами

M. Genovese из Стэнфордского университета представил данные исследования SARIL-RA-MOBILITY [27] препарата сарилумаб (САР) при РА. САР — человеческие моноклональные антитела к α -субъединице рецептора ИЛ6, которые вводятся подкожно. Исследование включало 1197 пациентов с высокой и умеренной активностью РА, которые имели неадекватный ответ на терапию МТ. Пациенты из более чем 200 центров в 30 странах были рандомизированы на группы с тремя вариантами терапии: САР 150 мг, САР 200 мг или ПЛ. Во всех группах лечение проводилось в комбинации с МТ. Улучшение по кри-

териям ACR20 было достигнуто через 52 нед у 54% больных из группы, получавшей 150 мг исследуемого препарата, у 59% из группы, получавшей 200 мг, и у 32% в группе ПЛ. Вторичная конечная точка – достижение ответа ACR70 в течение по крайней мере 24 последовательных недель – с CAP достигалась также достоверно чаще, чем в группе ПЛ.

Особое внимание было привлечено к воспроизведенным биофармацевтическим препаратам (биосимилярам). Были доложены результаты нескольких интересных исследований.

Южнокорейский биосимиляр ЭТЦ HD203 сравнивался с оригинальным препаратом у 294 корейских пациентов с активным РА, рандомизация проведена 1:1 [28]. Доля пациентов, которые достигли первичной конечной точки – ACR20 – на 24-й неделе, существенно не различалась между HD203 и ЭТЦ (82,48% против 81,36%; $p=0,6706$). Доля достижения ARC20 на 12-й и 48-й неделях также существенно не различались между группами. Доля пациентов, которые достигли ACR50, была выше на HD203, чем на ЭТЦ, на 24-й и 48-й неделях. Не было существенного различия по частоте НР (76,87% против 78,08%). Неожиданных НР не было зарегистрировано.

Другой южнокорейский препарат – биосимиляр ИНФ BOW015 – также участвовал в сравнительном (non-inferiority) исследовании [29]; в нем приняли участие 189 пациентов с активным РА, которые должны были получать стабильные дозы МТ. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших ACR20 на 16-й неделе. Сравнение между препаратами проводилось также на неделях 0, 2, 6 и 14. Часть ответивших на лечение в каждой из временных точек были сопоставимы.

Возможности терапии ГИБП при беременности рассматривались в докладе М.Е.В. Clowse и соавт. [30]. Он содержал обновленный анализ результатов по беременности при ревматических заболеваниях на фоне лечения ЦЗП, с акцентом на РА. По состоянию на 28 марта 2013 г. было получено 309 сообщений о беременности на фоне приема ЦЗП: 285 случаев лечения матери, 24 – отца. Для беременностей с лечением матери наиболее частым заболеванием была болезнь Крона (190 из 285), РА был у 52 из 285 женщин, у оставшихся 43 были другие заболевания. Исход беременности был известен для 190 из этих 285 беременностей: 42 у женщин с РА, 124 у женщин с болезнью Крона и 24 у женщин с другими ревматическими болезнями. Из 42 беременностей у женщин с РА с известными результатами, 26 (61,9%) привело к живорождению, 9 (21,4%) – к спонтанному выкидышу и 7 (16,7%) были прерваны по желанию матери. Пять врожденных аномалий были зарегистрированы у четырех новорожденных среди всех живорожденных из группы матерей, получавших ЦЗП ($n=132$): пузырно-мочеточниковый рефлюкс, болезнь Гиршпрунга и косолапость, правая дуга аорты с аномальной левой подключичной артерией, умеренный односторонний гидронефроз по данным дородового УЗИ (описан как здоровый при рождении). Ни одно из этих событий не было рассмотрено лечащими врачами как связанное с ЦЗП. Один случай неонатальной смерти наблюдался в случае множественной близнецовой беременности с родами до 26 нед. Дополненный анализ исходов беременности после воздействия ЦЗП поддерживает предыдущие сообщения, не демонстрировавшие никакого очевидного влияния применения ЦЗП на исход беременности.

R. Alten и соавт. [31] сравнили эффективность ингибитора Як-киназы тофацитиниба (ТОФА) в монотерапии по сравнению с МТ в отношении параметров качества жизни, в 24-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании ORAL Start (NCT01039688) у не леченных МТ пациентов. Конечные точки включали среднее изменение от исход-

ного: глобальной оценки активности артрита по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), боли (ВАШ), физической функции (HAQ), усталости (FACIT-F) и связанное со здоровьем качество жизни (HR-QoL; SF-36). В общей сложности 658 больных завершили 24-месячное исследование (266, 286 и 106 человека в группах 10 и 5 мг ТОФА и МТ соответственно). За 24 мес значительно ($p<0,05$) большее улучшение от исходного уровня было зафиксировано на ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в день по сравнению с МТ, за исключением психологического компонента SF-36, который значимо различался на 3-м месяце, но не позднее. Таким образом, в дополнение к клиническим данным показан хороший эффект ТОФА в отношении показателей самочувствия и качества жизни больных. M. Dowty и соавт. [32] сравнили влияние различных Як-ингибиторов (ТОФА, барицитиниба и филготиниба) на иммунологические показатели – уровень интерферона α (ИФН α), ИФН γ , ИЛ6, ИЛ15, ИЛ21, ИЛ10, ИЛ27, ИЛ12, ИЛ23 и эритропоэтина в лимфоцитах в целом, а также в CD34+ и CD3+ клетках цельной крови. Авторы убедительно продемонстрировали, что различные Як-ингибиторы оказывают сходное влияние на динамику уровня цитокинов и вызывают снижение концентраций ИФН α , ИФН γ , ИЛ15, ИЛ21, ИЛ6 и ИЛ27. Также было выявлено незначительное уменьшение уровней ИЛ10, ИЛ12, ИЛ23 и эритропоэтина. Таким образом, различные Як-ингибиторы в эффективных концентрациях имеют схожее влияние на иммунологические показатели при РА.

Безопасность терапии и коморбидность при ревматоидном артрите

Большое число работ было посвящено анализу причин отмены терапии ингибиторами ФНО α , а также НР, развивающимся на фоне применения ГИБП. N. Takahashi и соавт. [33] оценили долгосрочные эффекты терапии ИНФ 2176 пациентов с РА в реальной клинической практике: данные регистра TBCR (Tsurumai Biologics Communication Registry). Через 1 год терапию ИНФ продолжали 67,5% больных, через 5 лет – 31% и через 8 лет – 22,5% пациентов. Лечение ИНФ было прекращено по причине неэффективности у 58,1% больных, НР к 8-му году лечения регистрировались у 42,7%. Наиболее частыми НР были: легочные осложнения – у 9,8% (интерстициальные поражения легких – у 2,5%, бактериальные пневмонии – 4,3%, туберкулез легких – 1,1%), инфузионные реакции – у 7,8% и злокачественные новообразования – у 1,8%. A. Gomez и соавт. [34] оценили частоту развития оппортунистических инфекций (ОИ) на фоне терапии ГИБП. Авторы ретроспективно проанализировали результаты терапии 405 пациентов и 744 курса лечения различными ГИБП (АДА – 31%, ЭТЦ – 25%, ИНФ – 21%, РТМ – 14%). Было зарегистрировано 16 случаев ОИ (6 случаев кандидоза, 2 – аспергиллеза и 8 – herpes zoster). 40% пациентов нуждались в госпитализации, двое больных умерли от диссеминированного кандидоза. Авторы не обнаружили статистически значимой разницы в частоте ОИ на фоне лечения различными ГИБП. K.J. Aaltonen и соавт. [35] сравнили частоту развития НР на фоне терапии БПВП и ГИБП (ингибиторами ФНО α и РТМ) в группе из 3542 пациентов с РА. Между 1999 и 2011 гг. было зарегистрировано 100, 179 (ОР 0,9; 95% ДИ 0,6–1,3) и 26 (ОР 0,8; 95% ДИ 0,4–1,5) случаев развития серьезных инфекций (СИ) в группах больных, получающих БПВП, ингибиторы ФНО и РТМ соответственно. Число вновь выявленных случаев злокачественных новообразований в группе БПВП, ингибиторов ФНО и РТМ составило: 39; 45 (ОР 1,2; 95% ДИ 0,67–2,4) и 7 (ОР 0,7; 95% ДИ 0,2–3,0). Из представленных данных авторы сделали вывод о более час-

том развитии инфекционных осложнений и злокачественных новообразований на фоне терапии ГИБП, особенно ингибиторами ФНО α . Иные данные были представлены P. Raaschou и соавт. [36], сравнившими частоту рецидивов рака молочной железы в группе больных РА (n=120), получавших ингибиторы ФНО α , и пациентов, не получавших терапии ГИБП (n=120). Терапия ингибиторами ФНО α начиналась в среднем через 9,4 года от постановки онкологического диагноза. Длительность наблюдения от начала терапии ГИБП составила в среднем 4,9 года. Среди больных, получавших ингибиторы ФНО, было зарегистрировано 9 рецидивов заболевания, в группе сравнения также было выявлено 9 случаев рецидива. ОР развития рецидива заболевания составил 1,4 (95% ДИ 0,2–8,6) в группе больных, которые начали терапию ГИБП в течение 5 лет от постановки онкологического диагноза, и 0,8 (95% ДИ 0,3–2,4) в группе пациентов, у которых данное лечение было начато спустя более 5 лет. Таким образом, авторы не выявили нарастания частоты рецидивов злокачественных новообразований при назначении ГИБП. В целом следует отметить, что результаты большинства исследований свидетельствуют об отсутствии нарастания частоты инфекционных осложнений, злокачественных новообразований на фоне терапии ГИБП по сравнению с терапией стандартными БПВП, а также по сравнению с популяцией в целом.

Оценить риск СИ с учетом лечения у пациентов с РА по сравнению с невоспалительными ревматическими заболеваниями (НВРЗ) было целью обширного наблюдательного исследования K. Michaud и соавт. [37]. Пациенты, включенные в Национальный банк данных ревматических заболеваний (США), наблюдались с 1998 по 2013 г. Данные на 20 941 больного РА и 6300 пациентов с НВРЗ составили 125 401 пациенто-год наблюдения. Исходные характеристики по болезни (соотношение РА : НВРЗ) были: возраст (58 лет : 63 года), пол (78 : 80% женщин), НАQ (1,0 : 0,9), сопутствующие заболевания (1,7 : 1,8), курение (50 : 44%). Отмечено 2496 инфекций на 1966 пациентов (1657 : 309). Значительно более высокий риск всех бактериальных инфекций был связан с РА.

В сообщении L. Silva-Fernandez и соавт. (Британский биологический регистр) [38] было показано, что среди пациентов, переключенных на РТМ после ингибитора ФНО, по сравнению с больными, переключавшимися на второй ингибитор ФНО, в общей сложности 205 больных по имели крайней мере один эпизод СИ в первый год наблюдения, в том числе после переключения на ингибитор ФНО (158 из 3237) и 47 из 1018 переключенных на РТМ. В целом риск СИ у получающих РТМ не отличается от такового у пациентов, получавших второй анти-ФНО: ОР для РТМ составил 0,74 (95% ДИ 0,37–1,50). Таким образом, пациенты, получающие РТМ после неудачи лечения первым ингибитором ФНО, не имеют повышенного риска СИ во время 1-го года лечения по сравнению с пациентами, переключенными на второй ингибитор ФНО.

Большой метаанализ влияния терапии на развитие кардиоваскулярной патологии (КВП) был представлен С. Roubille и соавт. [39]. Из 2630 публикаций было включено 34 исследования (28 для РА и 6 – для ПсА/псориаза). При РА ингибиторы ФНО (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54–0,90; p=0,005) и МТ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,91; p=0,007) снижали общий риск КВП. Ингибиторы ФНО уменьшали риск инфаркта миокарда (ИМ), инсультов и сердечно-сосудистых катастроф. МТ уменьшал риск ИМ. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) незначительно увеличивали риск всех КВП (ОР 1,18; 95% ДИ 1,01–1,38; p=0,04) и инсультов. Среди НПВП только рофекоксиб (ОР 1,58; 95% ДИ 1,24–2,00, p<0,001) существенно влиял

на развитие всех КВП. ГК увеличивали риск всех КВП (ОР 1,47; 95% ДИ 1,34–1,60; p<0,001), ИМ, сердечной недостаточности, инсульта и сердечно-сосудистых катастроф. При ПсА системная терапия снижала всю КВП (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,91; p=0,003). В то время как существующие данные свидетельствуют о вредных сердечно-сосудистых эффектах ГК и рофекоксиба при РА, подавление воспаления МТ и ингибиторами ФНО может быть кардиопротективным.

Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита

Одной из актуальных задач современной ревматологии является поиск новых лабораторных биомаркеров, позволяющих диагностировать заболевание на более ранних стадиях, а также более точно оценивать прогноз болезни. Большое внимание на конгрессе было уделено новому биомаркеру РА – антителам к карбамилированным белкам (anti-CarP антитела). В результате несколько отличной посттрансляционной модификации аминокислот из остатков лизина образуется гомицитруллин, отличающийся от цитруллина наличием дополнительной метиленовой группы. Карбамилированные белки присутствуют в организме в небольших количествах, однако их образование резко увеличивается в условиях воспаления. Недавно было продемонстрировано, что гомицитруллин-содержащие белки присутствуют в суставах больных РА и могут вызвать образование антител. J. Shi и соавт. [40, 41] проанализировали частоту встречаемости данных аутоантител у больных РА, а также оценили их взаимосвязь с АЦЦП. Авторы установили, что IgG Anti-CarP антитела выявляются у 45% больных РА, а IgA Anti-CarP у – 43% пациентов. Была выявлена низкая корреляционная взаимосвязь между anti-CarP антителами и АЦЦП (r ρ =0,27; p<0,001 для anti-CarP IgG или r ρ =0,15; p<0,001 для IgA); у 16% АЦЦП-негативных больных были выявлены anti-CarP IgG и у 30% Anti-CarP IgA антитела. Также наличие anti-CarP антител ассоциировалось с более выраженным рентгенологическим прогрессированием деструктивных изменений в суставах. A. Montes и соавт. [42] в когорте из 520 пациентов с РА также проанализировали частоту встречаемости и диагностическое значение данного вида антител при РА. Anti-CarP антитела были обнаружены у 36,1% больных, в том числе у 45% пациентов, позитивных по АЦЦП, и у 19,9% больных, позитивных по РФ. Была выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь уровня anti-CarP антител и АЦЦП (r=0,53). Также авторы подтвердили взаимосвязь между присутствием anti-CarP антител и развитием эрозивного артрита (ОР 2,3; p=0,00014). Таким образом, anti-CarP антитела являются новым семейством аутоантител, влияющих на клинические проявления РА. Anti-CarP антитела могут являться полезным маркером для диагностики АЦЦП-негативного варианта РА, а также прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов при РА.

На конгрессе были представлены новые данные об иммунологическом индексе активности VECTRA DA. Объективная оценка активности РА является весьма актуальной проблемой. В настоящее время в клинической практике используется большое количество индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3), включающих в себя ряд субъективных показателей, которые могут существенно варьировать в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, а также других причин и значительно влиять на активность. Лабораторные показатели, включенные в индексы (СРБ и СОЭ), также являются неспецифическими. В связи с этим весьма актуально использование новых мультипараметрических индексов активности, включающих в себя несколько маркеров, которые отражают различные

звенья патогенеза заболевания, что может позволить более точно оценить активность болезни. Именно одним из таких индексов является VECTRA DA. Напомним, что данный индекс основан на измерении концентрации 12 ключевых белков (VCAM-1, EGF, VEGF-A, ИЛ6, TNF-R1, ММП-1, -3, YKL-40, лептин, резистин, SAA, СРБ) в сыворотке крови, ассоциирующихся с определенными компонентами индекса DAS28 [43]. В ряде работ была продемонстрирована высокая корреляционная взаимосвязь VECTRA DA с базальным уровнем СРБ ($r=0,83$), СОЭ ($r=0,59$), индексом DAS28 ($r=0,57$), числом припухших суставов ($r=0,42$) в группе больных ранним РА и недифференцированным артритом [44,45], с индексами активности SDAI ($r=0,45$; $p=0,009$) и CDAI ($r=0,31$; $p=0,02$) [46], числом и объемом эрозий [47], а также с выраженностью синовита и отека костного мозга по данным MPT [45]. G. Schett и соавт. [47] продемонстрировали несоответствие активности заболевания, определяемой с помощью стандартных методов, и значений VECTRA DA. Так, в группе из 78 пациентов в стадии ремиссии/низкой активности по DAS28, имеющих нормальные уровни острофазовых показателей, 18% больных имели умеренную и 26% – высокую активность, определяемую с помощью VECTRA DA. Пациенты с умеренной и высокой иммунологической активностью имели больший объем и число эрозий по данным MPT ($p<0,05$). Сходные данные были получены М.Н. Ма и соавт. (исследование REMIRA) [48]. Результаты исследования SWEFOT позволяют рассматривать VECTRA DA в качестве предиктора рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в суставах [49]. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, а также собственный опыт для более точной оценки места данного индекса в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- Van Nies JA, Gaujoux-Viala C, Tsonaka R, et al. When does the therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis close? A study in two early RA cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5266.
- Karateev D, Luchikhina E, Demidova N, et al. One year results of «Target» strategy in patients with early and long-standing rheumatoid arthritis in clinical practice: the REMARCA trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3834.
- Emery P, Burmester G, Bykerk V, et al. Induction of clinical remission followed by drug-free withdrawal with Abatacept combination and monotherapy in early RA: results from the AVERT study over 18 months. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2132.
- Peterfy C, Burmester G, Bykerk V, et al. MRI results from the AVERT study: a randomized, active-controlled trial to evaluate induction of remission and maintenance of drug-free remission using Abatacept in combination with methotrexate or as monotherapy in patients with early RA. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1524.
- Kuijper M, Weel A, de Jong P, et al. Fewer patients on biologicals and better functional ability two years after induction therapy with combination DMARD therapy versus methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5357.
- 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;72:72–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201162>.
- De Jong PH, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):113.
- Emery P, Hamoudan 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.
- 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.
- Emery P, Pedersen R, Bukowski J, et al. Early response to etanercept-methotrexate induction therapy predicts sustained remission with reduced-dose combination regimen in the PRIZE study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1704.
- Verschuere P, De Cock D, Corluy L, et al. 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(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2137.
- Filippi N, Morel J, Combe B, et al. Risk of relapse after discontinuing tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5498.
- Borras-Blasco J, Gracia-Perez A, Antonio Perez-Torres A, et al. Adalimumab dose reduction in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients in sustained clinical remission. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4919.
- Hammond A, Batley M. RA patients with inadequate response to oral MTX maintain satisfactory disease control and durable long-term response when switched to SC MTX monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2353.
- Ng B. Factors associated with methotrexate treatment duration, including subcutaneous use, in patients with rheumatoid arthritis: observations from the veterans affairs database. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3021.

Прогнозирование течения ревматоидного артрита

Влияние ожирения на течение болезни при РА обсуждалось в сообщении С. Sparks и соавт. [50] по материалам международной базы данных METEOR, в которую включены 3534 пациента, из них 1553 – с ранним РА (длительность заболевания <12 мес). Пациенты были разделены по индексу массы тела (ИМТ): пониженная масса тела (<18,5 кг/м²), нормальная (от 18,5 до 24,9 кг/м²), избыточная (от 25,0 до 25,9 кг/м²), ожирение I степени (30,0 до 34,9 кг/м²) и ожирение II степени (≥ 35 кг/м²). Больные с пониженным ИМТ и пациенты с ожирением II степени имели вероятность развития высокой активности (DAS28) по крайней мере в два раза выше, чем пациенты с нормальной массой тела, а больные с ожирением I степени – в 1,5 раза выше. Возможное объяснение более тяжелого течения РА у пациентов с ожирением состоит в том, что адипокины могут активизировать системное воспаление.

M.G. Avila и соавт. [51] проанализировали распространенность переднего атлантаксиального подвывиха (ААП) у пациентов с РА, получающих ГИБП, и оценили возможные факторы риска. После инициации ГИБП ААП наблюдался у 38 (23%) пациентов. Среднее значение периода после начала ГИБП и диагноза ААП составляло 2,7 года. Установлено, что позитивность по РФ и АЦЦП, высокий DAS28 были связаны с развитием ААП. При многофакторном анализе только наличие АЦЦП и повышение DAS28 на момент рентгенографии были связаны с развитием ААП. Длительность заболевания существенно не связана с развитием ААП.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволят оптимизировать терапию такого распространенного ревматического заболевания, как РА.

16. Bluett J, Chipping J, Marshall T. Long-term persistence with oral methotrexate in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1866.
17. Skapenko A, Schulze-Koops H, Devanarayan V. Identification of genetic variants associated with response to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: results from the OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1318.
18. Romao V, Santos M, Polido-Pereira J. Tocilizumab is associated with higher CDAI/SDAI remission in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients – data from REUMA.PT *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2668.
19. Ramirez Garcia J, Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V. Comparative study on the presence of ultrasound subclinical synovitis between patients with RA and PSA in clinical remission or low disease activity in treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5519.
20. Rioux E, Rioux M-J, Fortin I. Biological therapy survival rate in a Canadian cohort of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3681.
21. Garcia-Carazo S, Plasencia C, Pascual-Salcedo D. Does immunogenicity influence on drug survival of anti-TNF? *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4543.
22. Gainaru C, Diana M, Iliuta M. Infliximab vs etanercept: the importance of immunogenicity and serum drug monitoring in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4828.
23. Bandres Ciga S, Salvatierra Ossorio J, Lopez-Sidro M. The utility of the mechanistic model in inflammatory arthropathies with secondary clinical failure to Adalimumab, but not to Etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2563.
24. Kneepkens EL, van den Oever IA, Plasencia C. Tocilizumab levels are associated with clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2915.
25. Ruiz-Esquide V, Gonzalez-Navarro A, Yague J. Serum levels of tocilizumab and its relationship with disease activity and drug dosage in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3536.
26. Diana M, Iliuta M, Gainaru C. Correlation between serum rituximab level and clinical response in rheumatoid arthritis patients treated with b cell depletion therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4831.
27. Genovese M, Fleischmann R, Kivitz A, et al. Effects of Sarilumab plus MTX on clinical, radiographic, and functional endpoints in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3001.
28. Bae S, Kim J, Choe J, et al. A randomized, double-blind, phase 3 equivalence trial comparing the etanercept biosimilar, HD203, with Enbrel®, in combination with methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3558.
29. Kay J, Chopra A, Chandrasekara S, et al. A phase 3, randomized, double-blind, active comparator study of the efficacy and safety of BAW015, a biosimilar infliximab, in patients with active rheumatoid arthritis on stable methotrexate doses. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1595.
30. Clowse M, Wolf D, Fü rger F, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: updated results from safety surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1996.
31. Alten R, Strand V, Fleischmann R. Effects of Tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the 2-year phase 3 oral start trial in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3168.
32. Dowty M, Lin T, Wang L, et al. Lack of differentiation of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis based on Janus kinase pharmacology and clinically meaningful concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2490.
33. Takahashi T, Kojima T, Funahashi K. Long-term outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients – results from Japanese multicenter registry system *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1420.
34. Gomez A, Rosales Rosado Z, Pena R. Incidence of opportunistic infections in rheumatoid arthritis treated with biological agents. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4509.
35. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Liisa V. Rates of serious infections and malignancies among rheumatoid arthritis patients receiving either TNF-blocker or Rituximab therapy in Finland. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2568.
36. Raaschou P, Frisell T, Askling J. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis – a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5011.
37. Michaud K, Pedro S, Mikuls T, et al. Infection risk by type and treatment for patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3963.
38. Silva-Fernandez L, Lunt M, Low A, et al. The risk of serious infections in patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1112.
39. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of TNF inhibitors, methotrexate, NSAIDs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5448.
40. Shi J, Knevel R, Suwannalai P. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;18:17372–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1114465108>.
41. Shi J, van de Stadt L, Levarht N. Anti-carbamylated protein antibodies (ANTI-CARP) precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1192.
42. Montes F, Perez-Pampin E, Boveda MD. Antibodies against carbamylated proteins (ANTI-CARP), a new type of autoantibody, in spanish patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2).
43. Curtis J, Annette H, van der Helm-van Mil AHM, et al. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1794–803. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21767>.
44. Maijer K, de Hair M, Li W, et al. Evaluation of a multi-biomarker disease activity (VECTRA™ DA algorithm) in early rheumatoid arthritis and unclassified arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):389. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1189>.
45. Krabbe S, Bolce RJ, Brahe CH. Validation of a multi-biomarker disease activity score in rheumatoid arthritis in relation to imaging inflammation and damage. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4460.
46. Hanami K, Hirata S, Tasaka H, et al. Behavior of the multi-biomarker disease activity (VECTRA DA algorithm) score and components in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):391. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1193>.
47. Schett G, Finzel S, Rech J. Residual inflammatory activity assessed by a multi-biomarker disease activity blood test is linked to structural damage in RA patients in low disease activity/remission and normal C-reactive protein level. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2976.
48. Ma MH, Garrood T, Li W. Multi-biomarker disease activity (VECTRA® DA algorithm) score is associated with power doppler ultrasound in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity state: the REMIRA cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2757.
49. Hambardzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S. In early RA, the multi-biomarker disease activity score at different time-points is predictive of subsequent radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3719.
50. Sparks C, Moots R, Goodson N, et al. Obesity and disease activity in a large international rheumatoid arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3259.
51. Avila M, Alonso A, Andrea P, et al. Rheumatoid arthritis atlantoaxonal subluxation in biological ERA. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5441.