ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

«КЕМЕРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Королева Марина Валерьевна**

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИ В-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ И МЕТОТРЕКСАТА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Раскина Татьяна Алексеевна

Кемерово – 2016

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**………………………………………………………….4

**ВВЕДЕНИЕ**………………………………………………………………………….…6

**ГЛАВА I. СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ  
У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ  
В ПОСТМЕНОПАУЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**………………………….……13

* 1. Современные представления об этиопатогенезе ревматоидного артрита…………………………………………………..……………………..............14
  2. Общие звенья патогенеза ревматоидного артрита и остеопороза………....16
  3. Факторы риска остеопороза и остеопоротических переломов……..……...18
  4. Самостоятельные факторы риска развития вторичного остеопороза……………………………………………………………………….…...25
  5. Влияние терапии ревматоидного артрита на минеральную  
     плотность кости…………………………………………………………….………....27
  6. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получавших терапию ритуксимабом…………………………………………………….…………………....39

**ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**…………………..44

* 1. Клиническая характеристика обследованных больных…………………….44
  2. Методы обследования больных………………………………………………52
  3. Методы статистической обработки результатов исследования…………....56

**ГЛАВА III. МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ**…………...................................................58

* 1. Сравнительная оценка исходной МПК у больных ревматоидным артритом в зависимости от варианта базисной терапии…………………………………..…...58
  2. Динамика денситометрических показателей у больных  
     ревматоидным артритом на фоне различных вариантов терапии............................61
     1. Динамика денситометрических показателей шейки бедра  
        у больных ревматоидным артритом ………………………………………...........61
     2. Динамика денситометрических показателей поясничного

отдела позвоночника у больных ревматоиднымартритом…………………...64

* 1. Динамика денситометрических показателей у больных  
     ревматоидным артритом при различных клинических формах...............................67
  2. Клиническая эффективность проводимой терапии у больных ревматоидным артритом…………………………………………………...…............82
     1. Клиническая эффективность монотерапии метотрексатом….……….83
     2. Клиническая эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом у больных ревматоидным артритом….………85
  3. Динамика денситометрических показателей в зависимости от эффективности проводимой терапии……………………………………….……….87
  4. Качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне  
     различных вариантов терапии………………………………………………………..94

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**………………………………………………………….…………..99

**ВЫВОДЫ**……………………………………………………………………………112

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**……………………………………........113

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**…………………………………………...114

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ACR American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

BМС Bone Mineral Content (масса костной ткани)

DAS Disease Activity Score

EULAR European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)

HAQ Health Assessment Questionnaire

ОPG остеопротегерин

SD стандартное отклонение

ВАШ визуальная аналоговая шкала

ВОЗ Всемирная организация здравоохранения

ГИБП генно-инженерные биологические препараты

ГК глюкокортикоиды

ИБС ишемическая болезнь сердца

ИЛ интерлейкин

ИМТ индекс массы тела

ИФН интерферон

КЖ качество жизни

МПК (BMD) минеральная плотность кости

МТХ метотрексат

НПВП нестероидные противовоспалительные препараты

ОБ остеобласты

ОК остеокласты

ОП остеопороз

ОПе остеопения

ОПС остеопенический синдром

РА ревматоидный артрит

РТМ ритуксимаб

РФ ревматоидный фактор

СД сахарный диабет

СОЭ скорость оседания эритроцитов

СРБ С-реактивный белок

ФК функциональный класс

ФНО-α фактор некроза опухоли-α

ФР фактор риска

ХПН хроническая почечная недостаточность

ЧБС число болезненных суставов

ЧПС число припухших суставов

**ВВЕДЕНИЕ**

Ревматоидный артрит – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется не только воспалением синовиальной оболочки суставов, но и разрушением костной ткани. Распространенность РА в пoпуляции колeблeтся от 0,5 до 1,0% [52], а первичная заболеваемость дoстигает 0,02% [84].

Ревматоидный артрит занимает одно из ведущих мест в спектре терапевтической патологии, ассоциирующейся со вторичным остеопорозом [26]. Считается доказанным, что минеральная плотность кости больных ревматоидным артритом достоверно отличается от минеральной плотности кости представителя здоровой популяции. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обусловливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности, и, соответственно, большими материальными затратами в области здравоохранения [36]. Полагают, что воспалительный процесс, лежащий в основе патогенеза большинства ревматических заболеваний, увеличивает риск развития остеопороза и может рассматриваться как своеобразный показатель активности воспаления [129].

Развитие остеопороза и суставной деструкции при ревматоидном артрите имеет общие патогенетические механизмы развития и связано с активацией системы иммунитета, гиперпрoдукциeй «провoспалитeльных» и недостаточным синтезом «антивoспалитeльных» цитокинов, дисбалансом в системе RАNKL/RАNK/ОPG, приводящими к активации остеoкластогeнеза и повышению костной резорбции [124, 206].

Традиционная противовоспалительная терапия может оказывать как негативное, так и позитивное воздействие на метаболизм костной ткани. Влияние базисных препаратов, в первую очередь метотрексата, на костную ткань определяется не только подавлением воспаления и, как следствие, уменьшением резорбции костной ткани, но и изменением скорости костного ремоделирования.

Прогресс в лечении ревматоидного артрита связан с расширением возможностей ранней диагностики ревматоидного артрита, позволяющей проводить активную терапию базисными противовоспалительными препаратами, в том числе метотрексатом, и с внедрением нового класса противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов [10]. Терапевтический эффект того или иного генно-инженерного биологического препарата связан с избирательностью его действия на определенный, свойственный только этому препарату, патогенетический механизм, что подтверждает гетерогенность ревматоидного артрита.

Клинический эффект и антидеструктивное действие биологических препаратов далеко не всегда совпадают. Возможно, это связано с тем, что разрушение костных структур и воспалительный процесс в синовиальной оболочке реализуются за счет различных механизмов. Остеотропные эффекты генно-инженерных биологических препаратов изучены недостаточно и представляют самостоятельный интерес. Однако исследования, оценивающие влияние генно-инженерных биологических препаратов и, в частности, ритуксимаба на системное ремоделирование костной ткани, единичны.

**Цель исследования**

В ходе длительного проспективного наблюдения за женщинами в постменопаузе, страдающими ревматоидным артритом, изучить динамику минеральной плотности кости на фоне комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом в сопоставлении с монотерапией метотрексатом и учетом показателей клинической эффективности терапии.

**Задачи исследования**

1. Оценить денситометрические показатели шейки бедра и поясничного отдела позвоночника женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе на фоне четырехлетней терапии комбинации ритуксимаба и метотрексата в сопоставлении с монотерапией метотрексатом в реальной клинической практике.
2. Проанализировать динамику минеральной плотности кости шейки бедра и поясничного отдела позвоночника на фоне изучаемой терапии в зависимости от исходной клинической, рентгенологической и лабораторной характеристики женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом.
3. Определить клиническую эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом в сопоставлении с монотерапией метотрексатом в реальной клинической практике у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе при проспективном четырехлетнем наблюдении.
4. Оценить динамику минеральной плотности кости шейки бедра и поясничного отдела позвоночника с учетом показателей клинической эффективности изучаемой терапии у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом.

**Научная новизна**

Впервые установлено, что у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе на фоне комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом, начиная с 36-го месяца лечения и до окончания наблюдения (48 месяцев) зарегистрирована положительная динамика минеральной плотности кости шейки бедра.

Впервые определена зависимость денситометрических показателей от исходной клинической, рентгенологической и лабораторной характеристики женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом на фоне четырехлетней терапии комбинации ритуксимаба и метотрексата и монотерапии метотрексата. Прогрессирование суставной деструкции и высокая исходная активность заболевания сопровождаются снижением минеральной плотности кости и Т-критерия шейки бедра у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе.

Комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом характеризуется хорошим клиническим ответом по критериям EULAR через 12 месяцев лечения у 38,6%, через 24 месяца – у 40,9%, через 36 месяцев – у 34,1%, через 48 месяцев – у 25,0% пациентов.

Впервые установлено, что у больных с комбинированной терапией ритуксимабом и метотрексатом в подгруппе «ответчиков» положительная динамика минеральной плотности кости шейки бедра зарегистрирована к 12-му месяцу наблюдения, тогда как в подгруппе «неответчиков» – к 36-му месяцу лечения.

**Практическая значимость**

Больным ревматоидным артритом с остеопеническим синдромом и высоким риском возникновения остеопоротических переломов показано назначение комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом как с целью лечения ревматоидного артрита, так и для профилактики дальнейшего снижения минеральной плотности кости.

Рекомендованы комплексное исследование клинико-лабораторных параметров через 24 месяца терапии ритуксимабом и метотрексатом для оценки эффективности проводимого лечения и персонифицированный подход к выбору дальнейшей тактики ведения больных.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. На фоне терапии ритуксимабом и метотрексатом, начиная с 36-го месяца лечения и до окончания наблюдения (48 месяцев), зарегистрирована положительная динамика минеральной плотности кости шейки бедра и стабилизация данного показателя в поясничном отделе позвоночника по результатам 48-месячного наблюдения.
2. Прогрессирование суставной деструкции и высокая исходная активность заболевания сопровождаются снижением денситометрических показателей шейки бедра у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе.
3. Комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом характеризуется хорошим клиническим ответом по критериям EULAR через 12 месяцев лечения у 38,6%, через 24 месяца – у 40,9%, через 36 месяцев – у 34,1%, через 48 месяцев – у 25,0% пациентов.
4. У больных с комбинированной терапией ритуксимабом и метотрексатом в подгруппе «ответчиков» положительная динамика минеральной плотности кости шейки бедра зарегистрирована к 12-му месяцу наблюдения, тогда как в подгруппе «неответчиков» – к 36-му месяцу лечения.

**Непосредственное участие автора в получении научных результатов**

Автором проведен анализ данных медицинской литературы, посвященной исследуемой проблеме, подробно изложенный в литературном обзоре. В соответствии с целью работы определены критерии включения, задачи исследования, материалы и необходимые методы исследования. На базе Областного клинического госпиталя для ветеранов войн автором проводилось стационарное ведение и амбулаторное консультирование включенных в исследование пациентов с их комплексным ежегодным обследованием, физикальным осмотром, заполнением историй болезней, тематических карт, анкетированием.

Создана специальная электронная база данных 79 пациентов с основными показателями клинико-лабораторной активности, рентгенологической динамики, функционального статуса и качества жизни больных по результатам четырехлетнего наблюдения.

Полученные результаты проанализированы, обсуждены, сопоставлены с данными научной литературы, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации. Основные результаты исследования обсуждены в публикациях и устных докладах.

Диссертантом изучены методы параметрической и непараметрической статистики, произведена тщательная статистическая обработка данных с применением программ MS Excel 2010 и Statistica версии 6.1 (StatSoft, США) для Windows.

**Внедрение результатов в практику**

Основные положения диссертации включены в материалы лекционных курсов и программ семинарских и практических занятий для обучения на циклах общего усовершенствования по специальностям «Терапия», «Ревматология», профессиональной переподготовки по специальностям «Терапия», «Ревматология» на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «КемГМА» и профессиональной переподготовки по специальности «Терапия». Результаты исследования внедрены в работу ГАУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», г. Кемерово.

**Апробация материалов диссертации**

Результаты исследования доложены на межрегиональных научно-практических конференциях «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2011, 2012, 2013, 2014), II Всероссийском конгрессе ревматологов России (Ярославль, 2011), Евразийском конгрессе ревматологов «APLAR 2012» (Иордания, 2012), VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике» (Владимир, 2012), I Евразийском конгрессе ревматологов (Алматы, 2012), VI Съезде ревматологов России (Москва, 2013),  
II Eвразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014), Европейском конгрессе по остеопорозу «WCO­IOF-ESCEO 2014» (Севилья, 2014.) и заседании проблемной комиссии по внутренним болезням ГБОУ ВПО «КемГМА» (Кемерово, 2015).

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 статьей, из них 3 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и 20 тезисов, из них 9 – в иностранной печати.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 212 отечественных и зарубежных источников. Диссертация содержит 27 таблиц, 17 рисунков.

**ГЛАВА I. СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Ревматоидный артрит (РА) – самое распространенное хроническое воспалительное заболевание суставов, частота которого в популяции достигает 1,4% [55]. Заболевание характеризуется сложными патогенетическими механизмами, разнообразием клинических форм. Инвалидизация пациентов может наступить в первые годы заболевания при отсутствии необходимой терапии. Так, в течение первых 3 лет болезни трудоспособность утрачивают примерно 35% больных, а через 5 лет – более половины [56, 177]. У больных РА наблюдается уменьшение продолжительности жизни по сравнению с представителями общей популяцией на 3–7 лет [68, 71]. Прогноз и показатели смертности при РА полностью сопоставимы с таковыми при тяжелых формах ишемической болезни сердца (ИБС), сахарном диабете (СД), лимфогранулематозе [59, 117, 154]. В процессе крупного эпидемиологического исследования установлено, что РА страдают более 0,6% населения России. Ежегодная частота возникновения новых случаев составляет около 0,02% [43, 200].

РА – заболевание, которое характеризуется не только воспалением синовиальной оболочки суставов, но и разрушением костной ткани. РА занимает одно из ведущих мест в спектре терапевтической патологии, ассоциирующейся со вторичным остеопорозом (ОП) [26]. Полагают, что хроническое воспаление при РА играет особую роль в развитии вторичного ОП, который, в свою очередь снижает качество жизни, и ухудшает прогноз заболевания. Многие исследователи полагают, что ОП является первопричиной потери костной массы при РА [114, 122]. Считают, что при РА имеет место системное негативное влияние на костную ткань [162].

Социально-значимые последствия ОП – переломы позвонков и костей периферического скелета, что ведет к значительному подъему заболеваемости, инвалидности, и, соответственно, большим материальным затратам в области здравоохранения. ОП при РА диагностируется в любом возрасте, как у женщин, так и у мужчин [15, 45, 50, 184]. У больных РА отмечается большая частота переломов проксимального отдела бедра, а также переломов других локализаций [25, 138, 189], что свидетельствует о высокой частоте ОП [67, 162].

* 1. **Современные представления об этиопатогенезе ревматоидного артрита**

Вопросы патогенеза и диагностики РА продолжают оставаться актуальной проблемой клинической медицины. В основе патогенеза РА лежат глубокие нарушения иммунного ответа с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации [31, 79]. Аутоантитела (ревматоидные факторы, антитела к филлагрину, глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназе и др.) и иммунные комплексы, активируя систему комплемента, еще больше усиливают воспалительную реакцию, вызывающую прогрессирующее поражение суставов [85, 173].

Важную роль в развитии РА играют СД4+ Т-лимфоциты [48]. Исследования показали, что иммунорегуляторный компонент РА определяется активацией СД4+ Т-лимфоцитов по 1-му типу (синтез интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона (ИФН)-γ, ИЛ-17, ИЛ-18), а эффекторный – активацией макрофагов. Именно способность активированных Т-лимфоцитов (цитокин, межклеточные контакты) стимулировать синтез макрофагами противоспалительных медиаторов играет фундаментальную роль в развитии воспаления при РА [33, 61].

В развитии аутоиммунного воспалительного процесса при РА принимает участие широкий спектр цитокинов [61, 159]. В синовиальной жидкости и тканях суставов при РА содержится избыточное количество цитокинов, в основном макрофагального происхождения ИЛ-1, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), ГМ-КСФ, ИЛ-6), при минимальном содержании Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН-γ). Согласно современным представлениям, именно цитотоксическими эффектами провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, обусловлены основные проявления заболевания, в том числе хронический синовит, деструктивные процессы в хряще и кости [89, 109].

ФНО-α вырабатывается клетками палисадообразного слоя ревматоидной гранулемы, обнаруживаемыми на стыке между паннусом и суставным хрящом, т. е. в той зоне, с которой начинается деструкция хряща. ФНО-α принимает участие в активации цитокинового каскада, приводящего к развитию ревматоидного воспаления. Так, он активирует синтез ИЛ-6, содержание которого в сыворотке крови тесно коррелирует с клиническими и лабораторными параметрами воспалительного процесса. Повышение уровня ИЛ-6 обусловливает развитие костной деструкции [12, 41, 75, 90].

Большое значение придается группе таких цитокинов, как: лиганд-рецепторы активатора нуклеарного фактора kарра-В и остеопротегерина (OPG) и их рецепторов (RANKL, OPG), рецептор активатор нуклеарного фактора kарра-В (RANK), принимающих существенное участие в регуляции цитокин-зависимой резорбции костной ткани [97, 98]. RANKL индуцирует дифференцировку остеокластов из мононуклеарных клеток в присутствии макрофагального колониестимулирующего фактора (М-RCA). RANK (рецептор RANKL) – «сигнальный» рецептор, опосредующий RANKL-зависимую активность остеокластов. Продукция RANKL и OPG регулируется многими медиаторами (факторами роста, цитокинами, пептидами, гормонами), принимающими участие в иммунопатогенезе РА [97, 134].

Таким образом, сложные взаимодополняющие влияния нарушений провоспалительных и противовоспалительных звеньев «цитоконовой сети» составляют основу патогенеза РА.

* 1. **Общие звенья патогенеза ревматоидного артрита и остеопороза**

При РА выделяют два основных типа ОП – местный (околосуставной; пери-, юкстаартикулярный), вокруг пораженных суставов, и общий (распространенный, генерализованный) [78, 79].

ОП костей, прилежащих к воспаленным суставам, является одним из наиболее ранних признаков и диагностических критериев РА [63]. Генерализованный ОП при РА, описанный впервые R. Barwell в книге «Disease of the joints» в 1865г., в настоящее время рассматривается как своеобразный индикатор активности системного воспаления. Системность характера нарушений подтверждается разрушением как губчатого, так и компактного вещества кости, причем наблюдается более раннее разрушение трабекулярной структуры кости [137].

В последние годы стало очевидным, что деструкция суставов и костная резорбция находятся в тесной патогенетической взаимосвязи.

При РА, как и при других системных заболеваниях соединительной ткани, воспалительный процесс с самого начала имеет черты хронического, с течением времени аутоиммунный процесс интенсифицируется и приводит к прогрессирующему повреждению хрящевой и костной ткани. В результате гиперплазии синовиальных выстилающих клеток и инфильтрации ее мононуклеарными клетками формируется паннус, при этом синовиальная мембрана гипертрофируется, а подлежащая субхондральная кость подвергается остеопоротическому разрушению [160].

В патогенезе вторичного ОП, развивающегося на фоне воспаления, с позиций доказательной медицины ведущее значение имеет нарушение синтеза иммунных медиаторов. РА рассматривается как наиболее адекватная модель для изучения связей между механизмами развития хронического воспалительного процесса и потерей костной массы в различных участках скелета [46]. В процессе ремоделирования костной ткани участвуют главным образом два типа клеток: остеокласты (ОК) и остеобласты (ОБ). ОБ не только играют центральную роль в остеогенезе, синтезируя белки матрицы, но и регулируют созревание ОК. ОБ способны синтезировать ГМ-КСФ, ИЛ-6, ИЛ-11, КСФ, в развитии ОК принимают участие ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, ФНО-α, ГМ-КСФ, которые играют ведущую роль в регуляции локальных и системных воспалительных реакций [11].

Установлено, что провоспалительные цитокины (ИЛ-1, -3, -6, -11, ФНО-α, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.) обладают способностью увеличивать резорбцию костной массы.

Не менее важное значение в развитии ОП при РА играет ИЛ-6, который стимулирует ранние этапы остеокластогенеза, обладает синергической активностью с ИЛ-3, способствует раннему образованию предшественников ОК. ИЛ-6 вызывает резорбцию костной ткани, выступая в роли аутокринно-паракринного фактора роста ОК. ИЛ-11 проявляет сходные эффекты с ИЛ-6, являясь фактором, контролирующим ремоделирование костной ткани [61]. Следовательно, развитие ОП является сложным многоступенчатым процессом, приводящим к увеличению частоты переломов, а ИЛ-1 и -6, как и ФНО-α, играют негативную роль в патогенезе РА, повышая активность воспалительного процесса и одновременно снижая остеогенный потенциал и ускоряя костную резорбцию [96].

В исследованиях были получены новые данные о роли цитокинов, таких как ИЛ-17 и суперсемейства ФНО-α рецепторов, в развитии ОП и костной деструкции при РА. ИЛ-17 – провоспалительный Th1 цитокин, который синтезируется Т-клетками с фенотипом CD45RO+ (Th1-клетки памяти) [51] и выявляется в повышенном количестве в синовиальной жидкости и ткани при РА [51, 61]. Полагают, что ИЛ-17 индуцирует синтез фактора дифференцировки остеокластов, мембранного белка, который стимулирует дифференцировку предшественников ОК в зрелые ОК и замедляет синтез фактора, ингибирующего остеокластогенез, являющегося рецептором для фактора дифференцировки остеокластов.

* 1. **Факторы риска остеопороза и остеопоротических переломов**

Факторы риска (ФР) ОП при РА недостаточно изучены, отражают как патогенез заболевания, характер его течения, активность и длительность процесса, наличие системных проявлений, так и коморбидность состояния, вовлечение в патологический процесс внутренних органов, степень функциональной недостаточности суставов, снижение физической (двигательной) активности. Абсолютный и относительный вклад каждого из этих факторов в развитие ОП при РА точно не установлен. Например, следствиями высокой активности заболевания могут быть похудение, малоподвижный образ жизни, дефицит половых гормонов и витамина D. Предполагается, что наиболее важными из них являются тяжелое течение болезни, длительная неадекватная терапия глюкокортикоидами (ГК), ранняя менопауза (у женщин), пожилой возраст [26, 128]. Генерализованная потеря минеральной плотности кости (МПК) при РА обусловлена многими причинами, которые условно можно разделить на две группы: традиционные, не зависящие от основного заболевания, и факторы, непосредственно связанные с РА. К традиционным ФР ОП относят женский пол, возраст, низкий индекс массы тела, низкую МПК, семейный анамнез ОП, низкую физическую активность, курение, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина D, недостаточное потребление кальция, гипогонадизм, раннюю менопаузу, длительную иммобилизацию. Активация клеточного звена иммунитета и повышенная продукция провоспалительных цитокинов, высокая активность РА и функциональная недостаточность суставов, снижение физической (двигательной) активности, гормональные нарушения, снижение клиренса креатинина, скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови, осложнения терапии глюкокортикоидами, цитостатиками рассматриваются как самостоятельные ФР развития вторичного ОП [26].

В клинических рекомендациях предложена классификация факторов риска в зависимости от уровней значимости (уровни доказательности). К наиболее значимым ФР относятся ФР с уровнем доказательности А.

▪ Предшествующие переломы и падения

Предшествующие переломы являются наиболее значимым немодифицируемым фактором риска ОП и остеопоротических переломов, имеющим даже большее значение, чем МПК (уровень доказательности А) [64, 72, 201]. Малотравматичными переломами считаются переломы, произошедшие спонтанно или при падении с высоты собственного роста или ниже. Следует отметить, что риск последующих переломов выше предшествующего  
в 2,2 раза [35]. Большинству переломов при минимальном уровне травмы предшествуют падения. Падения – важный ФР остеопоротических переломов [165, 201].

▪ Низкая минеральная плотность кости

Низкая МПК – значимый фактор риска ОП (уровень доказательности А). Развитие перелома при низкой МПК связано с интенсивностью нагрузки, превосходящей прочность кости [99, 142].

Поскольку возможность исследования качества костной ткани на установках магнитно-ядерного резонанса высокой разрешающей способности в России достаточно низкая, диагноз ОП в настоящее время базируется на данных денситометрии с определением МПК, являющейся эквивалентом качества минеральной костной массы. Диагностика МПК проводится методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Наиболее широко распространена абсорбциометрия с определением минеральной плотности в области I–IV тел поясничных позвонков и тазобедренного сустава, так как распространенность переломов коррелирует с МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра (уровень доказательности А) [66, 91]. В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Наиболее приемлемый способ оценки МПК – использование Т- и Z-критериев [91, 141].

В ряде эпидемиологических исследований показано, что снижение костной массы приводит к повышению риска перелома любой локализации, при этом снижение МПК на 1 SD (стандартное отклонение) от нормы приводит к 1,5-кратному увеличению риска переломов [148].

▪ Пол

Женский пол является фактором риска РА ОП (уровень доказательности А) [71, 164]. Половое распределение больных (Ж:М=5,5:1) демонстрирует тот факт, что РА в России является преимущественно «женским» заболеванием. Преобладание женщин среди больных РА, частое возникновение и обострение течения заболевания в период выраженных гормональных перестроек организма (пубертатный, лактации и менопаузы у женщин) и, наоборот, клиническая ремиссия во время беременности, изменение течения РА при приеме контрацептивов, содержащих эстрогены или андрогены, – все это свидетельствует о большом значении половых гормонов в развитии этой патологии [166].

▪ Возраст

Согласно клиническим рекомендациям, возраст 65 лет и старше является фактором риска развития ОП (уровень доказательности А) [34]. Однако однозначного мнения по поводу возрастных особенностей нет. Так, некоторые авторы полагают, что при РА имеет место более существенная потеря костной ткани у молодых пациентов, чем у больных более старшего возраста [107]. В то же время у женщин с РА в постменопаузе МПК в различных отделах скелета также ниже возрастной нормы [158]. В работе А. А. Мурадянец и соавт. отмечено, что у больных в группе старше 50 лет показатели МПК были достоверно ниже, чем у более молодых пациентов [45]. Однако другие авторы не обнаружили различий по показателям МПК между больными РА в пременопаузальном и постменопаузальном периоде [143].

▪ Переломы бедра у родителей

Семейный анамнез ОП является фактором риска развития ОП (уровень доказательности А). У людей с семейным анамнезом ОП наблюдается более низкая МПК. Считается, что это связано с низким пиком костной массы в таких семьях. Семейный анамнез включает в себя не только диагноз ОП, но и наличие кифоза и перелома при минимальной травме у родственников (матери, отца и сестер в возрасте после 45–50 лет) [36].

▪ Гинекологический анамнез

К немодифицируемым ФР относится дефицит половых гормонов (уровень доказательности А). У женщин наиболее значимым фактором является ранняя менопауза (до 45 лет) [36].

Функционирование костной ткани в большей степени зависит от гормонального состояния. Отмечено, что изменения гормонального статуса в пубертатном и постменопаузальном периоде оказывают значимое влияние на органы и ткани всего организма, в том числе и на костную ткань. В ходе исследований показано, что потеря костной ткани в постменопаузальном периоде расценивается как один из основных ФР ОП [44, 168].

▪ Потребление молочных продуктов

Доказано, что одним из ведущих критических звеньев патогенеза ОП является недостаточное поступление кальция с пищей, что увеличивает риск переломов костей (уровень доказательности А) [36]. Исследования взаимосвязи потребления кальция и состояния костной ткани показали, что кальций замедляет возрастзависимую потерю костной ткани (уровень доказательности В) и может снижать риск переломов костей (уровень доказательности С). По данным Национального института здравоохранения США, оптимальное потребление ионизированного кальция составляет 1000 мг в сутки для женщин в постменопаузе, находящихся на заместительной гормональной терапии, и 1500 мг в сутки для женщин без заместительной гормональной терапии [135]. По мнению большинства авторов, оптимальное потребление кальция достоверно снижает скорость потери костной массы у лиц старшей возрастной группы [37, 135].

Большое значение при изучении факторов ОП уделяют употреблению молочных продуктов, так как они являются одним из основных источников «пищевого кальция» [62, 156]. В ряде работ отмечено влияние молока на процессы развития костной системы у детей. Вероятность достижения пиковой костной массы у людей, потребляющих большое количество молочных продуктов в детском возрасте, значительно выше. Отмечено, что положительное влияние молочных продуктов на МПК у женщин сохраняется вплоть до менопаузального периода [136]. Однако существуют работы, в которых не доказано значимое влияние потребления «пищевого» кальция, включая молочные продукты, на МПК [93].

▪ Дефицит витамина D

Дефицит витамина D является распространенным модифицируемым фактором риска ОП (уровень доказательности А) [36]. Витамин D необходим для обеспечения абсорбции кальция и обменных процессов в костной ткани. Недостаточность витамина D обусловливает вторичное повышение уровня кальцийтропного регулятора – паратгормона, который способствует выведению кальция из костей, снижая тем самым минеральную плотность [94, 182].

▪ Физическая активность

Факторами риска развития ОП являются снижение физической активности и длительная иммобилизация (уровень доказательности В) [36]. Существует положительная корреляционная связь между адекватной физической нагрузкой в юношеском возрасте, достижением оптимального уровня пика костной массы и целевыми параметрами МПК [135]. Физическая нагрузка (ФН) приводит к увеличению толщины кортикального слоя и изменяет диаметр диафизов длинных костей конечностей. Отмечено, что ходьба три раза в неделю на расстояние 1,5 км может выполнять протективную функцию [140].

▪ Иммобилизация

Длительная иммобилизация является значимым фактором риска как ОП, так и переломов костей (уровень доказательности D) у больных, более двух месяцев прикованных к постели, или у лиц, находящихся по роду своей профессии в условиях невесомости, так как потеря костной массы в этих случаях составляет 0,35–0,4% ежемесячно [135]. Иммобилизация при РА также сопровождается повышением риска переломов. Риск их развития, по данным N. F. Laan et al., составляет 1,2–2,5% [147].

▪ Курение

Курение в больших дозах является достоверным независимым фактором риска ОП как у мужчин, так и у женщин.

МПК у курильщиков в 1,5–2 раза ниже, чем у некурящих. Негативное влияние курения связано со снижением массы тела, уменьшением абсорбции кальция и уровня эстрадиола, а также прямым токсическим действием на костную ткань, и зависит от длительности и интенсивности курения [36, 135]. Отмечено, что после прекращения курения риск переломов снижается, но для этого необходим продолжительный период. По некоторым данным, после прекращения курения риск переломов снижается у мужчин спустя 5 лет,  
у женщин – через 10 лет [135].

▪ Злоупотребление алкоголем

Алкоголь в умеренных дозах оказывает «протективное» действие на костный метаболизм, но его избыточное употребление приводит к потере костной массы. Потребление алкоголя более 36 мл в пересчете на чистый этанол считается ФР развития переломов [36]. Предполагается, что влияние алкоголя на остеогенез связано с его прямым антипролиферативным эффектом на остеобласты. Имеются данные об изменении уровней паратиреодного гормона, кальцитонина и витамина D на фоне приема различных доз алкоголя, нарушении абсорбции кальция и витамина D [135].

▪ Хронические заболевания

В последние годы выполнено большое количество систематических обзоров и крупных проспективных когортных исследований по оценке влияния различных заболеваний на риск развития остеопоротических переломов. К заболеваниям, имеющим наибольшую доказательную базу относятся: тиреотоксикоз, первичный гиперпаратиреоз, ревматоидный артрит, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хронические заболевания печени [9].

▪ Прием лекарственных препаратов

Прием некоторых лекарственных препаратов может приводить к развитию ОП, остеомаляции либо сочетанию этих процессов. К таким препаратам в первую очередь относят ГК, снотворные, седативные препараты, диуретики и антациды [36].

Системное назначение ГК на срок более трех месяцев (уровень доказательности А) – один из наиболее распространенных модифицируемых факторов риска ОП [26, 205]. По результатам метаанализа 23 исследований, оценивающих в качестве клинических исходов переломы у больных, получивших ГК в дозе 5 мг/сутки и более, установлено, что относительный риск переломов любой локализации был значимо выше по сравнению с лицами того же возраста и пола, не принимающих ГК. Выявлена тесная взаимосвязь между снижением МПК и повышением риска ОП при приеме ГК [139, 202]. По данным J. D. Adachi, W. P. Olszynski et al., наибольший риск развития ОП имеют больные, принимающие ГК в дозе 7,5 мг/сутки и более в преднизолоновом эквиваленте (уровень доказательности А) [87].

▪ Антропометрические данные

Низкая масса тела или низкий индекс массы тела (ИМТ) – индикатор низкой массы МПК, при этом патологическое значение имеет потеря массы тела более 10% от исходных параметров в возрасте старше 25 лет [36].

В большинстве исследований доказана положительная связь между массой тела и МПК [36, 211].

Немаловажное значение имеет количество жировой и мышечной ткани в организме. Жировая ткань, принимающая участие в конверсии андрогенов и эстрогенов, оказывает положительное влияние на состояние костной ткани у женщин в постменопаузе и играет роль «защитной подушки», смягчая силу удара при падении [161].

Рост человека может влиять на риск развития перелома. В большинстве исследований показано, что женщины, имеющие рост более 169 см, имеют значимо больший риск переломов, чем женщины, рост которых менее 159 см [199].

* 1. **Самостоятельные факторы риска развития вторичного остеопороза**

Снижение МПК при РА обусловлено разнообразными факторами: длительностью заболевания, активностью воспалительного процесса, тяжестью функциональных нарушений. Однако трактовка результатов изучения зависимости МПК от клинических вариантов РА у разных авторов достаточно неоднозначна.

Большинством авторов отмечается высокая скорость потери костной массы на ранних сроках заболевания. Так, B. Shenstone et al. [181] проведено проспективное годовое исследование МПК у 67 больных РА с длительностью заболевания до 5 лет, в их число вошли 16 пациентов с длительностью РА менее 6 месяцев. У больных с длительностью заболевания до 6 месяцев МПК шейки бедра уменьшилась на 3,9%, в то время как в целом этот показатель в контрольной группе составил лишь 0,2%. У больных с давностью заболевания более 6 месяцев отличий в скорости потери МПК от контрольных групп не выявлено. В исследовании Kroot et al. [151] МПК в шейке бедра измерялась с интервалом 6 лет у 76 больных РА с исходной средней давностью заболевания 2,4 года. Среднегодовая потеря МПК в группе пациентов составила 0,28% в год, что не отличалось от популяционных данных.

Много работ посвящено изучению зависимости МПК от активности РА. Имеются данные о том, что выраженность и степень прогрессирования суставного повреждения при РА коррелирует с персистирующим увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [19, 126]. Обширное исследование, касающееся изучения связи между потерей костной массы и воспалительной активностью при РА, проведено  
A. Gough et al., где авторы исследовали МПК в динамике у 148 больных с ранним РА. Через 12 месяцев наблюдалось достоверное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника и вертеле бедренной кости [126].

Исследования, проведенные Е. Л. Насоновым и соавт. (43 женщины с РА: 20 пациенток в пременопаузе, 23 – в постменопаузе), показали, что выраженность снижения МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра коррелировала с активностью воспалительного процесса. У больных со второй степенью активности МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника достоверно ниже, чем при первой степени активности [46]. Аналогичные данные получены и в работе И. Н. Тотрова с участием  
320 больных РА (54 мужчины и 266 женщин), где по результатам корреляционного анализа выявлена положительная связь между показателями МПК и СОЭ [81].

По данным О. В. Котлубей, в начальный период РА снижение МПК наблюдается без явных рентгенологических проявлений. С повышением стадии (I–II стадия) МПК, по данным рентгенографии, снижается, но при III–IV стадии МПК мало отличается от соответствующего показателя при  
II стадии [34]. Однако результаты, полученные Д. А. Гукасян, свидетельствуют о том, что прогрессирование суставной деструкции сопровождается достоверным снижением показателей МПК [24].

Степень уменьшения МПК коррелирует с выраженностью функциональной недостаточности. Ухудшение функционального состояния играет важную роль на поздних этапах заболевания. Иммобилизация при РА сопровождается повышением риска переломов. Риск их развития, по данным N. F. Laan et al., составляет 1,2–1,5% [157].

Проблема ранней диагностики ОП при РА в настоящее время особенно актуальна, поскольку появилась возможность с помощью современных методов лечения предупредить развитие заболевания [153].

* 1. **Влияние терапии ревматоидного артрита на минеральную плотность кости**

Современные принципы терапии РА предусматривают максимально раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов, широкое использование их комбинаций, своевременную смену препаратов при отсутствии эффекта от проводимой терапии.

К базисным противовоспалительным препаратам относят группу различных по химической структуре лекарственных средств, объединенных способностью «модифицировать» течение РА, приводя к стойкому снижению активности заболевания и замедлению темпов рентгенологического прогрессирования и достижению клинико-лабораторной ремиссии. Эффективность БПВП зависит от многих факторов, к которым относятся выбор основного препарата, дозовый режим, сроки начала терапии.

Сегодня золотым стандартом базисной терапии считается метотрексат (МТХ) [48].

МТХ относится к группе антиметаболитов и по структуре напоминает фолиевую (птироглютаминовую) кислоту [127]. Основным фармакологическим эффектом МТХ является инактивация фермента дегидрофолатредуктазы, что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов, необходимых для синтеза ДНК. Противовоспалительная активность низких доз МТХ реализуется за счет метаболитов, которые обладают способностью индуцировать образование мощного эндогенного антивоспалительного медиатора – аденозина. К аденозин-зависимым эффектам МТХ относят ингибирование хемотаксических агентов, фактора роста синовиальных фибробластов, лейкоцитарного фактора адгезии и миграции иммунокомпетентных клеток через посткапиллярные венулы в зону воспаления и др. [100].

МТХ обладает способностью подавлять синтез одного из ключевых провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, а также ингибировать его связывание с соответствующим рецептором, что создает условия для торможения активации Т-хелперов 1-го типа. Другая важная точка приложения МТХ – подавление экспрессии ФНО-α [132]. По данным ряда авторов, на фоне лечения МТХ наблюдается снижение экспрессии ФНО-α и ИЛ-1 в синовиальной ткани, полученной от пациентов с PA [110, 149]. Таким образом, МТХ обладает очевидной иммуномодулирующей активностью, подавляя синтез провоспалительных и стимулируя продукцию противовоспалительных цитокинов. На основании многолетнего опыта можно считать, что внедрение в клиническую практику терапии низкими дозами МТХ является важнейшим достижением в лечении РА. Метаанализ результатов плацебоконтролируемых исследований и данных о применении МТХ в течение многих лет подтверждает это положение [22, 49]. К важнейшим параметрам болезнь-модифицирующих препаратов, в том числе МТХ, относится их влияние на прогрессирование деструкции суставов, которое коррелирует со степенью инвалидизации больных PA [178]. В многочисленных исследованиях показана способность МТХ существенно замедлять прогрессирование деструкции суставов по сравнению с препаратами золота, азатиоприном и другими БПВП. Так, в исследованиях  
М. Е. Weinblatt и соавт. [207] проводилось динамическое наблюдение за пациентами, получавшими МТХ в качестве монотерапии в течение  
84 месяцев. У 20% обследованных отмечалось заживление эрозий, у 60% больных наблюдалось прогрессирование эрозивного процесса, у 20% пациентов количество эрозий не увеличивалось. В проспективной работе  
S. Reykdal и соавт. [175] у 8 из 15 пациентов с РА, получавших МТХ, выявлено замедление формирования эрозий в суставах. Более того,  
М. Maravic и соавт. [164] показали, что у 23 из 29 больных РА МТХ стабилизировал прогрессирование эрозивного процесса в течение одного года. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано отсутствие отрицательного влияния малых доз МТХ, применяемых у пациентов для лечения РА, на риск развития ОП и частоту малотравматических переломов [22].

К сожалению, многолетний опыт применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов для лечения РА, многочисленные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования свидетельствуют о недостаточном терапевтическом эффекте данной группы препаратов для осуществления тщательного контроля за клинико-лабораторным прогрессированием заболевания. Следует отметить, что более половины больных РА не имеют «хорошего» ответа на стандартную терапию базисными противовоспалительными препаратами, и в том числе терапию МТХ.

В последние годы взгляд на РА как неизлечимое заболевание пересматривается, что во многом связано с разработкой нового класса препаратов, которые называют общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Создание генно-инженерных биологических препаратов непосредственно связано с развитием представлений о ключевых механизмах патогенеза РА. Данная группа препаратов призвана избирательно с минимальным вмешательством блокировать или активировать соответствующие механизмы иммунного ответа. С внедрением генно-инженерных биологических препаратов в клиническую практику стало возможным не только купирование симптомов заболевания, но и торможение эрозивного процесса в суставах, нормализация функционального статуса и качества жизни пациента, потенциальное увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня [10]. В настоящее время активно разрабатывается несколько направлений биологической терапии ревматических болезней, в том числе и РА: создание ингибиторов цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА, или рекомбинантных препаратов: антитела к ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), ИЛ-1, ИЛ-6 (тоцилизумаб), ИЛ-10 и т. д.; создание моноклональных антител (МАТ) к различным рецепторам Т-лимфоцитов (абатацепт): CD3; CD4; CD5; CD52 и др.; создание моноклональных антител к рецепторам (CD20) В-лимфоцитов (ритуксимаб (РТМ), окрелизумаб). Использование ГИБП в комбинации с базисными препаратами (МТХ, лефлюномид и др.) позволило улучшить не только ближайший (уменьшение болей, снижение темпов остеодеструктивных процессов, уменьшение уровня иммунологической активности), но и отдаленный (снижение инвалидизации и преждевременной летальности, улучшение функционального состояния больных и качества жизни) прогноз у пациентов с PA. Созданы национальные регистры пациентов, получающих эти средства с целью проспективного длительного наблюдения и для оценки клинико-рентгенологического, клинико-иммунологического и антидеструктивного эффектов [40].

Особое значение для прогноза РА имеют те работы, в которых были предприняты попытки оценить возможность современной терапии этого заболевания не только в торможении прогрессирования эрозивного процесса в суставах, но и его редукции [106]. Известно, что именно деструкцией суставов обусловлены высокая активность РА и его неблагоприятный прогноз.

К настоящему времени получены данные о влиянии различных базисных противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения РА на МПК. Однако исследования по изучению влияния ГИБП на ремоделирование костной ткани больных РА малочисленны, а результаты их противоречивы.

Полагают, что применение ингибитов ФНО-α у пациентов с ревматическими заболеваниями приводит к замедлению резобции костной ткани. По данным большинства исследований, у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО-α, отмечается стабилизация или увеличение МПК, независимо от длительности заболевания.

Одним из первых препаратов этой группы, разрешенных к применению Фармакологическим комитетом США, России и многих других стран, является инфликсимаб (ремикейд), представляющий собой химерные моноклональные антитела к ФНО-α .

Инфликсимаб приводит к снижению концентрации растворимого RANKL («прорезорбтивный» цитокин) и нормализации концентрации остеопротегерина («антирезорбтивный» медиатор), тем самым положительно влияя на МПК [28, 212]. Влияние комбинированной терапии инфликсимабом в сочетании с MTХ или плацебо с MTХ на костную ткань у пациентов с ранним РA сравнивалось в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании G. Haugeberg и соавт. [131]. Оценивались динамика МПК и корреляция между МПК и маркерами воспаления РА. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов, получавших инфликсимаб, снижение МПК в шейке бедра было статистически значимо меньше, чем у больных, получавших плацебо. Авторы считают, что показатели активности заболевания и деструктивные изменения суставов не были связаны со снижением МПК. М. В исследовании Vis и соавт. [204] отмечена стабилизация показателей МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра через 12 месяцев терапии ИНФ у пациентов с активным РА.

По данным С. Krieckaert и соавт. [150], которые проводили лечение другим ингибитором ФНО-α - адалимумабом у 184 больных РА, установили, что через 12 месяцев терапии МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра оставалась стабильной, однако МПК кистей уменьшилась на 1,41% (р<0,0001). Кроме того, отмечено, что у пациентов, получавших ГК и антиостеопоротическую терапию, лечение адалимумабом в течение 12 месяцев предотвращало снижение МПК при РА [210].

Первое лекарственное средство на основе моноклональных антител, ингибирующих рецепторы к ИЛ-6, которое применяют для лечения РА, – тоцилизумаб. В исследовании E. Terpos и соавт. [195] отмечено, что у 22 женщин с активным РА после 2 месяцев лечения тоцилизумабом отношение ОПГ/RANKL увеличилось относительно исходных данных. Уровень остальных циркулирующих маркеров костного ремоделирования значимо не изменился. В открытом проспективном исследовании K. Kume и соавт. [152] у 86 пациентов с активным РА, получавших исходно лечение МТХ в дозе 12 мг/неделю, приназначении тоцилизумаба МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра стабилизировалась у пациентов с исходно нормальными значениями МПК и значимо увеличилась у пациентов с остеопенией. Корреляции с динамикой DAS28 не выявлено. Авторы предположили, что тоцилизумаб способствовал стабилизации МПК при исходно нормальных значениях и увеличению МПК при остеопении [28].

Протективный эффект абатацепта, растворимой гибридной белковой молекулы, состоящей из внеклеточного домена CTLA4 человека, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG, показан в эксперименте на мышах с индуцированной потерей МПК после введения паратиреоидного гормона [120]. В настоящее время достоверных результатов клинических исследований по изучению влияния абатацепта на системное костное ремоделирование недостаточно.

Принципально другой точкой воздействия генно-инженерной биологической терапии явилась разработка генно-инженерных биологических препаратов влияющих на В-клеточное звено воспалительного процесса при РА. Важное значение В-лимфоцитов в развитии РА связано с синтезом ревматоидного фактора (РФ) и спектра других аутоантител, включает участие в презентировании антигенов клеткам, регуляции синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.), играющих ведущую роль в патогенезе РА [53, 92]. Все это позволило рассматривать В-клетки в качестве перспективных терапевтических мишеней при РА и обосновало перспективность использования препарата ритуксимаб, представляющего собой химерные моноклональные антитела к CD20 молекуле В-клеток, в качестве базисного средства лечения РА [174]. Выбор CD20 молекулы в качестве мишени для моноклональных антител связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания от стволовых клеток в плазматические клетки проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране ранних и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, ранних пре-В, дендритных и плазматических клеток, поэтому их истощение не отменяет регенерацию пула В-лимфоцитов и не влияет на синтез нормальных антител плазматическими клетками. Кроме того, CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-СD20 антител с В-клетками. Полагают, что способность РТМ элиминировать В-клетки реализуется за счет нескольких механизмов, в том числе комплемент-зависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также индукции апоптоза [53]. В 2007 г. опубликовано обобщенное согласованное мнение европейских экспертов относительно применения РТМ у больных РА [185]. В этом заявлении-консенсусе авторы рассматривают ряд важных положений, касающихся использования данного препарата в реальной клинической практике. Так, указывается, что целесообразность назначения РТМ может рассматриваться не только после неэффективности предшествующего лечения блокаторами ФНО-α, но и при наличии противопоказаний к этим средствам. Таким образом, было признано, что РТМ может быть первым среди биологических препаратов, назначаемых больному РА. У пациентов с РА введение РТМ приводит к почти полному (>97%) истощению пула В-клеток (CD 19+) в кровяном русле уже в течение нескольких дней после введения препарата апоптоза, которое сохраняется у подавляющего большинства больных в течение по крайней мере 6 месяцев. У некоторых пациентов нарастание числа В-клеток наблюдается раньше(4 мес.), что коррелирует с низким уровнем РТМ в сыворотке (7,5 мг/мл), в то время как у других истощение В-клеток стойко сохраняется в течение 12 месяцев и более. При этом четкой связи между уровнем В-клеток и эффективностью терапии РТМ не прослеживается. В одних случаях обострение болезни наблюдается в течение 2–3 месяцев после выявления признаков «регенерации» В-клеток, в то время как у других клиническое улучшение сохраняется, несмотря на нормализацию В-клеток, или, наоборот, отсутствует эффект, несмотря на полное истощение В-клеток. Поскольку плазматические клетки синтезируют основные классы иммуноглобулинов (иммуноглобулин (Ig) G, IgA, IgM), эти данные позволяют объяснить, почему на фоне введения РТМ не наблюдается существенного снижения их концентрации. В то же время концентрация патогенных аутоантител, таких как РФ и в меньшей степени анти-ЦЦП, достоверно снижается [10], можно предположить, что РТМ элиминирует аутореактивные В-клетки, которые участвуют в развитии патологического процесса при РА. В недавних исследованиях было показано, что клиническое улучшение у больных РА на фоне лечения РТМ ассоциируется с существенным изменением функции моноцитов/макрофагов, проявляющееся в снижении синтеза ФНО-α и увеличении ИЛ-10, обладающего антивоспалительной активностью [108]. Установлено, что наибольшее развитие выраженного улучшения (ACR 50) имело место у пациентов, у которых отмечено не только почти полное истощение В-клеток в периферической крови, но и существенное снижение количества В-клеток в синовиальной ткани, в то время как у пациентов с умеренным ответом (ACR 20) уменьшение числа В-клеток, как в периферической крови, так и в синовиальной ткани было выражено в меньшей степени. В ряде исследований показано, что высокая эффективность РТМ при РА коррелирует со снижением концентрации биологических маркеров, отражающих выраженность аутоиммунных реакций и воспаления, в том числе титров РФ и анти-ЦЦП, ИЛ-6, С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, кальцийсвязывающего белка S100 А8/9, и увеличением концентрации N-терминального пропептида проколлагена типа 1 и остеокальцина (маркеры костного метаболизма). Положительная динамика этих показателей имела место уже через 4 недели после введения препарата и достигала максимума к 24 неделе [1, 61]. Детальный анализ результатов исследований, касающихся оценки эффективности и безопасности РТМ, которые послужили основанием для регистрации препарата для лечения РА в США (FDA), странах Западной Европы (ЕМЕА) и России (октябрь 2006 г.), показал, что РТМ эффективен при тяжелом, резистентном к стандартным базисным противовоспалительным препаратам РА в виде монотерапии (уровень доказательности IB) и в комбинации с МТХ (уровень доказательности IA), хотя эффективность монотерапии несколько ниже, чем комбинированной терапии (уровень доказательности IB). Лечение РТМ ассоциируется с быстрым развитием клинического улучшения (в течение первых 3 недель после курса терапии) (уровень доказательности III), достигает максимума в течение 16 недель (уровень доказательности IA) и сохраняется 6–12 месяцев (уровень доказательности III) [10, 47]. Эффективность и безопасность РТМ в лечении РА была доказана в нескольких международных мультицентровых исследованиях [39, 40, 47, 58, 115, 145, 167, 106].

Важные данные для оценки эффективности РТМ при лечении РА получены в двойном слепом рандомизированном исследовании J. Edwards [111] с участием 161 больного, у которого предшествующая стандартная терапия, включавшая МТХ в дозе 12,5–15 мг/нед, была малоэффективной. Пациентам первой группы назначена монотерапия РТМ (2 инфузии по 1000 мг в начале 1-й и 3-й недели); второй – РТМ в сочетании с циклофосфамидом; третьей – РТМ в сочетании с МТХ; четвертой группы – монотерапия МТХ (не менее 10 мг/нед). Все больные в начале лечения получали 17-дневный курс глюкокортикоидов для профилактики возможных инфузионных побочных эффектов. Через 24 недели после начала терапии 50%-ное улучшение по критериям ACR чаще наблюдалось у больных, получавших РТМ (монотерапия РТМ – 33% пациентов, РТМ + циклофосфамид – 41%, РТМ + МТХ – 43%, монотерапия МТХ – 13% пациентов). Несмотря на значительное снижение количества В-лимфоцитов при лечении РТМ, содержание иммуноглобулинов изменилось незначительно, а частота инфекций была такой же, как у лиц контрольной группы.

В исследование REFLEX (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy) вошли 449 больных PA. Основную группу составили 298 больных, которые на фоне приема МТХ получили два внутривенных введения РТМ по 1000 мг (исходно и через 2 недели), прием МТХ продолжался в течение 6 месяцев. В группу сравнения включены  
200 больных, которые получали плацебо. Более выраженный терапевтический эффект наблюдался в группе больных РА, получавших РТМ, через 8 недель; он сохранялся в течение последующих 6 месяцев. К этому времени 20%-ное улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) в группе пациентов, лечившихся РТМ в сочетании с МТХ, зарегистрировано в 51% случаев, а в группе больных, принимавших МТХ, только у 18% обследованных. Различия по частоте 50%-ного улучшения были еще более впечатляющими – 27 и 5% случаев соответственно [104]. При анализе зависимости терапевтического эффекта РТМ от наличия РФ у больных РА Р. Так и соавторы установили, что среди РФ-положительных пациентов 20%-ное улучшение было достигнуто в 50% случаев, 50%-ное – в 29% и 70%-ное – в 15% случаев. Среди РФ-отрицательных больных РА соответствующие цифры составили 28, 7, и 3%. Таким образом, по данным указанных авторов, исходное отсутствие РФ не исключало лечебное действие РТМ, но заметно снижало его [10]. Через  
6 месяцев после получения двух инфузий РТМ отмечалась тенденция к уменьшению суммарного рентгенологического прогрессирования по сравнению с больными, получавшими плацебо [39, 103]. Прогрессирование сужения суставной щели при применении РТМ достоверно снижалось. В последующем, продолжая наблюдение за этими пациентами, Е. Keystone и соавт. показали, что лечение РТМ привело к достоверному торможению как хрящевой, так и костной суставной деструкции. Через 56 недель после начала терапии установлено, что среди лечившихся РТМ нарастание эрозирования суставов и сужение суставной щели происходили в 2 раза медленнее, чем в контрольной группе лиц [39, 144].

В клиническое исследование DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) вошли пациенты с серопозитивным умеренно тяжелым и тяжелым РА, которые были резистентны по крайней мере к одному БПВП (включая ингибиторы ФНО-α 27–32%) [115]. Больные разделены на три группы: первую составили пациенты, получавшие монотерапию МТХ (n=122), а две других – получавшие комбинированную терапию МТХ и РТМ в дозах 500 мг и 1000 мг дважды с интервалом в две недели. Авторы показали, что комбинированная терапия МТХ и РТМ была более эффективной, чем монотерапия МТХ. ACR20 имел место у 28% обследованных в группе плацебо и у 54–55% пациентов, получавших РТМ; ACR50 – соответственно у 13, 33 и 34% пациентов, a ACR70 – у 5, 13 и 20% (р<0,001). При этом достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получавших 500 мг и 1000 мг РТМ, не наблюдалось. Следует отметить, что исследователи установили высокую эффективность повторных курсов РТМ.

До последнего времени основным показанием к назначению РТМ при РА была резистентность к ингибиторам ФНО-α [119]. Однако данные многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о высокой эффективности РТМ у пациентов с множественной лекарственной резистентностью к стандартным БПВП, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α [88, 111, 112, 146, 155, 171].

Это подтверждают результаты РПКИ SERENE (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in Methotrexate Inadequate Responders), которое было посвящено изучению возможности применения РТМ в качестве первого ГИБП у пациентов с неэффективностью МТХ [47, 113]. В ходе исследования установлено, что как низкие, так и стандартные дозы РТМ были достоверно эффективнее плацебо. При этом, как и в предыдущих исследованиях, отмечалась тенденция к повышению эффективности повторных курсов РТМ.

Особый интерес представляют данные исследования IMAGE (International Study in Methotrexate-naive Subjects Investigating Riruximab Efficacy), целью которого было изучение эффективности комбинированной терапии РТМ и МТХ по сравнению с монотерапией МТХ у пациентов с ранним активным РА [22, 193]. Установлено, что комбинированная терапия РТМ и МТХ существенно превосходит по эффективности монотерапию МТХ и тормозит прогрессирование деструктивного процесса в суставах, по данным рентгенологического исследования [111].

Кроме того, как и в исследовании REFLEX, в исследовании IMAGE продемонстрирована способность комбинированной терапии РТМ и МТХ замедлять прогрессирование суставной деструкции при РА [106, 194]. Однако исследования о влиянии РТМ на системное ремоделирование костной ткани крайне малочисленны. M. J. H. Boumans и соавт. считают, что уменьшение числа синовиальных предшественников остеокластов и экспрессии RANKL, а также увеличение отношения OPG/RANKL в сыворотке объясняет протективный эффект РТМ на прогрессирование суставной деструкции при РА [95]. G. Wheater и соавт. [209], изучавшие роль B-клеток в формировании кости и ее резорбции при воспалении у пациентов с РА, отмечают, что на фоне терапии РТМ снизилась клиническая активность заболевания, и замедлилось костное ремоделирование.

По результатам исследования П. С. Дыдыкиной и соавторов, которые наблюдали больных РА на фоне терапии РТМ на протяжении 12 месяцев, установлено, что МПК больных РА с высокой активностью заболевания на фоне терапии РТМ сохранялась стабильной вне зависимости от полученной суммарной дозы препарата [29].

Анализ представленных данных свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по изучению механизмов развития РА, сравнительной оценке эффективности противовоспалительной активности ГИБП, что будет способствовать совершенствованию терапии заболевания. Несмотря на тот факт, что ГИБП уже не первый год применяются в лечении РА, до настоящего времени не определены дифференцированные подходы к назначению препаратов. Вместе с тем обращает на себя внимание то, что многие аспекты биологической терапии остаются малоизученными. Остается открытым вопрос о сроках назначения биологических агентов и длительности их применения. Явно недостаточно изучены причины резистентности и механизмы «ускользания» эффекта.

Данные положения определяют необходимость проведения дальнейших исследований по изучению противовоспалительной активности генно-инженерных биологических препаратов у больных различными клинико-иммунологическими формами РА, длительного мониторинга терапии с целью оптимизации результатов лечения, разработки персонифицированных подходов к назначению РТМ при РА, что направлено на достижение стратегической цели терапии РА – развитие ремиссии, а не только симптоматическое улучшение состояния.

* 1. **Качество жизни больных ревматоидным артритом, получавших терапию ритуксимабом**

Качество жизни (КЖ) является обобщающей характеристикой различных сфер жизнедеятельности человека. Данная характеристика основана на субъективном восприятии болезни [2, 190, 192]. КЖ является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих проводить анализ составляющих жизнедеятельности человека в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [197] и оценивается с помощью общих и специфических опросников, разрабoтанных экспертами ведущих мирoвых клинических центрoв в сooтветствии с принципами дoказательной медицины и требoваниями Gооd Clinical Practis (GCP). Применение опросников совместно с другими общепринятыми клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования позволяет расширить представление врача о состоянии больного в целом.

Общие опросники измеряют широкий диапазон восприятия здоровья и используются у пациентов, страдающих различными заболеваниями, а также для оценки КЖ в популяции. Специфические инструменты ориентированы в большей степени для вывления проблем у лиц с определенными заболеваниями.

При выборе опросников для оценки КЖ важно принимать во внимание, что для использования в клинико-экономическом исследовании предпочтение отдается тем из них, которые дают результат оценки качества жизни в виде единого итогового балла. К таким, в частности, относится общий опросник EQ-5D. Это простой для заполнения опросник, широко применяется в России и других странах и дает при анализе собранных данных единый балл для оценки КЖ от 0 до 1, что и обеспечивает возможность его использования в клинико-экономических исследованиях. Данный опрoсник, разрабoтанный коллективoм ученых из нескольких стран Западнoй Еврoпы, рекомендуется автoрами посoбий по эконoмической oценке медицинских технолoгий как oдин из вoзможных вариантoв для oценки «пoлезности» вмешательств при проведении анализа «затраты – пoлезность» [32]. Он ширoко испoльзуется при различных заболеваниях, в том числе при oценке КЖ бoльных ревматологического прoфиля [176, 191].

В стандарты обследования больных РА во многих странах мира, в том числе в России, входит спeциальный опрoсник HAQ. Вопросы HAQ относятся к aктивности пaциента в повседневной жизни. Oпросник включает в себя подсчет индeкса нарушения жизнедeятельности, оцeнку бoли и имeeт 25 возможных значений. Кроме того, HAQ может использоваться для оценки эффективности терапии.

Качество жизни рассматривается как один из наиболее важных параметров оценки последствий и эффективности лечения большинства заболеваний [69]. Понятие КЖ складывается из нескольких частей (согласно ВОЗ): физической сферы, психологической сферы, уровня независимости, социальных взаимоотношений, окружающей среды, духовной сферы жизни. Таким образом, состояние здоровья человека может отражаться на всех сферах КЖ [14, 116].

Оценка КЖ может осуществляться двумя способами: «субъективным» и «объективным». Наиболее точно отражает КЖ «субъективный» подход,  
т. к. пациент отвечает на вопросы без посторонней помощи, что дает наиболее полное представление о точке зрения больного о своем состоянии здоровья [80]. При «объективном» подходе оценка КЖ проводится с помощью опроса других лиц (родственников, медицинского персонала и т. д.). Такой метод является менее точным, однако в ряде случаев он может быть единственным возможным способом оценки КЖ [14].

Общие опросники характеризуются широким набором вопросов, затрагивающих различные аспекты жизни, и могут использоваться при большинстве заболеваний (SF-36, NHP, EQ-5D).

Целевые опросники используются для оценки КЖ у лиц с определенным заболеванием (инфаркт миокарда, ревматоидный артрит, депрессия и т. д.), что дает возможность сравнить КЖ внутри одной группы. Однако данный вид опросников не позволяет сравнивать заболевания, различные по этиологии, патогенезу и клинической картине [4]. Целевые опросники могут различаться по широте применения и диапазону составляющих КЖ, что, в свою очередь, затрудняет выбор данных опросников для конкретного исследования. Внедрение и валидация целевых опросников проходит в основном медленнее, чем общих [60, 198].

КЖ больных РА на фоне терапии РТМ было оценено в нескольких больших многоцентровых, рандомизированных исследованиях. Оценка параметров КЖ в большинстве исследований проводилась по общему опроснику SF-36 и специфическому опроснику HAQ. Так, в исследование RЕFLЕX было включено 520 больных РА с нeэффективностью или непeрeносимостью по крайнeй мере однoго ингибитoра ФНO-α [2, 10]. У значительнoго бoльшинства бoльных наблюдалось улучшение параметрoв КЖ по специфическому oпроснику HAQ и суммарным измерениям oбщего oпросника SF-36, причем как по пoказателям суммарнoго физическoго здоровья, так и психолoгическогo. В начале исслeдования все пациeнты имели выражeнные нарушeния функциональнoго состoяния. Через 24 недели терапии РТМ был получeн хороший клиничeский эффeкт по показатeлям КЖ, а в группе плацeбо у бoльшинства бoльных не было даже минимaльнoго клинически знaчимого улучшeния показатeлей КЖ [106]. Разница суммарных шкал общего опросника оценки качества жизни SF-36 физического здоровья и психологического здоровья в группе РТМ соответствовала 4,7 (PCS) и 5,8 (MCS) балла, а в группе плацебо существeнно не измeнилась (разница показaтелей 1,3 и 0,9 бaлла соoтветственно). Получено существенное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36 у больных РА в группе РТМ в отличие от группы плацебo, в которой дoстоверного улучшения КЖ не было выявленo; лишь по шкале рoлевого физическoго функциoнирования разница значений дo и пoсле лечения приближалась к минимальнo значимым изменeниям (8,40 балла).

Таким образом, РТМ достоверно превосходил плацебо по влиянию на КЖ пациентoв, различия были статистически значимы (p<0,0001) [2].

В исследовании DANCER [115] была изучена взаимoсвязь дозы РТМ (двух инъекции по 500 или 1000 мг) с клиническими пoказателями и пoказателями КЖ у 465 пациентов РA. Установлено, что комбинированная тeрапия РТМ и МТХ была достоверно эффективнeе монотeрапии МТХ. Исходное значение HAQ у пациентов всех групп было сравнимо. Провeдение пoвторных курсoв тeрапии по эффективности не уступалo первoму введeнию, а прием таблетированных ГК перед введением РТМ не влиял на эффeктивность тeрапии, но снижал частоту трaнсфузионных реaкций.

Таким образом, до настоящего времени выполнены единичные работы по изучению влияния терапии ГИБП на факторы риска, в том числе МПК, и системное ремоделирование костной ткани у больных РА. Представленные в современной литературе результаты исследований не формируют однозначного представления о вкладе каждого из ФР. Совокупность этих обстоятельств и теоретических предпосылок, выявленных при анализе многочисленных литературных данных, и послужила основанием для выполнения данного исследования.

**ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

* 1. **Клиническая характеристика обследованных больных**

Под наблюдением находилось 79 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (1987).

В исследование включались последовательно все женщины в постменопаузе с данным диагнозом, госпитализировавшиеся или наблюдающиеся амбулаторно в ревматологическом центре (на базе Областного клинического госпиталя для ветеранов войн г. Кемерово). Средняя длительность проспективного наблюдения составила 40,56±1,19 месяца. Последующее обследование проводилось в амбула­торном варианте, а при необходимости в стационаре, на первом году через 16 и  
24 недели, затем каждые 12 месяцев, с включением клинического, лабораторного и инструмен­тального обследования, аналогичного таковому при включении больного в ис­следование.

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России (№ 0120.0 506554 от 2005.07.12, фрагмент №56).

Критерии включения:

* наличие ревматоидного артрита;
* женский пол;
* постменопаузальный период;
* согласие больных на участие в исследовании;
* прием МТХ в стабильной дозе 10–15 мг в неделю на протяжении всего периода наблюдения;
* постоянный прием кальция и витамина D в рекомендованных дозах.

Критерии исключения:

* мужской пол;
* возраст менее 18 лет и женщины с сохраненным менструальным циклом;
* наличие каких-либо других заболеваний, влияющих на метаболизм кости (гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания паращитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, синдром длительной неподвижности, СД, ХПН;
* постоянный прием диуретиков;
* прием ГК на момент включения в исследование;
* отказ больных от участия в исследовании.

Все больные были распределены на две группы в зависимости от варианта базисной терапии: группа 1 (44 человека) – больные, получавшие комбинированную терапию МТХ (средняя доза 13,18 [12,5–15,0] мг/нед) и РТМ (1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом 14 дней, среднее количество курсов – 3,43 [3,0–4,0], повторные курсы – 1 раз в 12 месяцев); группа 2 (n=35) – пациенты с монотерапией МТХ в сопоставимых дозах (средняя доза 13,57 [12,5–15,0] мг/нед). Больные группы 1 ранее не получали РТМ и другие ГИБП, терапия МТХ до начала исследования составляла не менее 6 месяцев. Все больные не получали антиостеопоротическую терапию на протяжении всего периода наблюдения. Клиническая характеристика больных РА в соответствии с классификацией, принятой Пленумом Ассоциации ревматологов России (2007), представленa в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных РА в зависимости от варианта базисной терапии

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

Группы больных с различными вариантами базисной терапии были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания и активности РА. Средний возраст больных в группе пациентов, получавших комбинированную терапию МТХ и РТМ, составил 54,45 [49,0–58,0] года, в группе пациентов с монотерапией МТХ – 55,54 [50,0–62,0] года (р=0,45), длительность заболевания РА – 15,95 [9,0–20,5] и 12,29 [8,0–18,0] года (р=0,08), активность РА ‒ 5,21[4,23–6,36] и 4,88 [3,64–6,17] соответственно (р=0,30).

У большинства пациентов отмечалась третья рентгенологическая стадия (40,9% в первой и 45,7% во второй группе) и второй функциональный класс (75,0% и 65,7% соответственно).

Средний возраст начала менопаузы в группе 1 ‒ 50,36 [49,21–53,26], в группе 2 ‒ 51,72 [50,54–53,16] (р=0,27), длительность менопаузы к началу исследования 2,12[1,13–3,26] и 2,89 [1,64–4,05] года соответственно (р=0,61).

Больные были включены в исследование в разные сроки от дебюта РА.

В группе 1 у 4,5% больных длительность заболевания РА составляла от  
1 года до 4 лет, у 22,7% – от 5 до 9 лет и у 72,8% больных – 10 лет и более. В группе 2 с длительностью заболевания от 1 года до 4 лет зарегистрировано 14,3% больных, 5–9 лет – 31,4%, 10 лет и более – 54,3% пациентов.

Активность заболевания определяли по показателям DAS28. Значение индекса DAS28 <3,2 соответствует низкой (1-й) степени активности, 3,2–5,1 – умеренной (2-й) степени, >5,1 – высокой (3-й) степени.

В группе 1 активность патологического процесса первой степени определена у 5 (11,4%) пациентов, второй – у 13 (29,5%) и третьей   
 у 26 (59,1%) больных. В группе 2 низкая (первая) степень активности отмечена у 5 (14,3%) пациентов, вторая – у 13 (37,1%), третья – у 17 (48,6%) больных.

У 11 (25,0%) больных в группе 1 и у 8 (22,9%) в группе 2 РА протекал с системными проявлениями (р=0,56). Частота внесуставных проявлений зависела от степени активности заболевания, что представлено в таблице 2.

Системные проявления выявлены у 1 (9,1%) больного в группе 1 и у  
1 (12,5%) в группе 2 с первой степенью активности. Удельный вес больных с системными проявлениями со второй степенью активности был выше и составил 36,4% (4 из 11 больных) и 37,5% (3 из 8 больных) соответственно. У больных с третьей степенью активности внесуставные проявления были выявлены у 6 человек (54,5%) в группе 1 и у 4 пациентов (50,0%) в группе 2. Наиболее часто регистрировались ревматоидные узелки у 6 (54,5%) больных в группе 1 и у 4 (50,0%) больных в группе 2. Полинейропатия, как нарушение болевой и температурной чувствительности в пальцах кистей и стоп при отсутствии двигательных расстройств, отмечена у 5 (45,5%) больных в группе 1 и у 4 (50,0%) больных в группе 2.

Таблица 2 – Частота внесуставных (системных) проявлений у больных РА в зависимости от степени активности

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Степень активности | Группа больных | Число больных с системными проявлениями РА | |
| абс. | % |
| 1-я | 1 | 1 | 9,1 |
| 2 | 1 | 12,5 |
| 2-я | 1 | 4 | 36,4 |
| 2 | 3 | 37,5 |
| 3-я | 1 | 6 | 54,5 |
| 2 | 4 | 50,0 |
| Всего | 1 | 11 | 100 |
| 2 | 8 | 100 |

Наличие ревматоидного фактора (РФ) в группе 1 установлено у  
40 (90,9%) пациентов, в группе 2 – у 31 (88,6%).

В группе 1 у больных с первой степенью активности РФ выявлен у  
5 (11,4%) человек, со второй – у 11 (25,0%) и с третьей степени активности –  
у 24 (54,5%) больных. В группе 2 наличие РФ установлено у 4 (11,4%) больных с первой степенью активности, у 13 (37,1%) – со второй степенью и у  
14 (40,0%) – с третьей степенью активности.

Стадия РА определялась по Steinbroker (1949). Оценка выраженности деструктивного процесса в мелких суставах проводилась по методике Sharp (1971), модифицированной А. А. Крель и соавт. (1981), по которой выраженность деструкции определялась не только в суставах кистей, но и стоп. Оценивались рентгенограммы кистей с лучезапястными суставами и стоп в прямой проекции.

Больные группы 1 распределились по рентгенологическим стадиям следующим образом: рентгенологическая стадия I определена у 1 (2,3%) пациента, II – у 16 (36,4%), III – у 18 (40,9%) и IV стадия у 9 (20,4%) больных. В группе 2 у 4 (11,4%) пациентов диагностирована I рентгенологическая стадия, II – у 12 (34,3%), III – у 16 (45,7%) и IV стадия у 3 (8,6%) пациентов.

Зависимость стадии РА от длительности заболевания представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Стадия РА в зависимости от давности заболевания

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Давность РА (годы) | Группа больных | Стадия РА | | | | Всего |
| I | II | III | IV |
| 1–4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 2 | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| 5–9 | 1 | 0 | 7 | 2 | 1 | 10 |
| 2 | 0 | 4 | 7 | 0 | 11 |
| ≥10 | 1 | 0 | 8 | 16 | 8 | 32 |
| 2 | 0 | 7 | 9 | 3 | 19 |
| Всего | 1 | 1 | 16 | 18 | 9 | 44 |
| 2 | 4 | 12 | 16 | 3 | 35 |

Из данной таблицы следует, что большей давности заболевания соответствует большая стадия РА. Так, у пациентов с давностью заболевания до 5 лет как в группе 1, так и в группе 2 определена I и II стадия РА.  
В когорте больных с длительностью заболевания более 10 лет преобладали пациенты с III стадией – 16 (50,0%) в группе 1 и 9 пациентов (47,4%)  
в группе 2.

Для оценки функционального класса (ФК) использовали рабочую классификацию РА, основанную на определении сохранности выполнения нормальной ежедневной нагрузки. В соответствии с данной классификацией выделяли четыре степени ФК: I – полная сохранность выполнения обычной ежедневной нагрузки и профессиональной деятельности, II – адекватная сохранность выполнения обычной ежедневной нагрузки, ограничение профессиональной деятельности, III – ограниченная возможность выполнения обычной ежедневной нагрузки, IV – полная потеря возможности выполнения обычной ежедневной нагрузки.

На этапе включения больных в исследование наиболее часто регистрировался II ФК – 33 (75,0%) больных в группе 1 и 23 (65,7%) пациента в группе 2. III ФК установлен у 8 (18,2%) и 11 (31,4%) больных соответственно. В группе 1 у 3 (6,8%) пациентов ФК соответствовал I степени, в группе 2 пациентов с I ФК не было. IV ФК определялся у 1 (2,9%) больного группы 2, у пациентов группы 1 IV ФК не регистрировался.

Степень ФК в зависимости от давности заболевания, активности и рентгенологической стадии РА представлена в таблицах 4, 5, 6.

Таблица 4 – Степень ФК в зависимости от давности заболевания РА

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Давность РА (годы) | Группа больных | Степень ФК | | | | Всего |
| I | II | III | IV |
| 1–4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 2 | 0 | 4 | 1 | 0 | 5 |
| 5–9 | 1 | 0 | 8 | 2 | 0 | 10 |
| 2 | 0 | 7 | 4 | 0 | 11 |
| ≥10 | 1 | 2 | 24 | 6 | 0 | 32 |
| 2 | 0 | 12 | 6 | 1 | 19 |
| Всего | 1 | 3 | 33 | 8 | 0 | 44 |
| 2 | 0 | 23 | 11 | 1 | 35 |

Представленные данные показывают, что абсолютное большинство пациентов, независимо от длительности и активности заболевания, имели  
II ФК: 75% больных (33 из 44 человек) в группе 1 и 65,7% пациентов (23 из  
35 человек) в группе 2.

Таблица 5 – Степень ФК в зависимости от активности РА

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень активности | Группа больных | Степень ФК | | | | Всего |
| I | II | III | IV |
| 1-я | 1 | 1 | 3 | 1 | 0 | 5 |
| 2 | 0 | 4 | 1 | 0 | 5 |
| 2-я | 1 | 0 | 12 | 1 | 0 | 13 |
| 2 | 0 | 9 | 4 | 0 | 13 |
| 3-я | 1 | 2 | 18 | 6 | 0 | 26 |
| 2 | 0 | 10 | 6 | 1 | 17 |
| Всего | 1 | 3 | 33 | 8 | 0 | 44 |
| 2 | 0 | 23 | 11 | 1 | 35 |

Таблица 6 – Степень ФК в зависимости от рентгенологической стадии РА

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Рентгенологическая стадия | Группа больных | Степень ФК | | | | Всего |
| I | II | III | IV |
| I | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 2 | 0 | 4 | 0 | 0 | 4 |
| II | 1 | 2 | 13 | 1 | 0 | 16 |
| 2 | 0 | 7 | 5 | 0 | 12 |
| III | 1 | 0 | 15 | 3 | 0 | 18 |
| 2 | 0 | 9 | 6 | 1 | 16 |
| IV | 1 | 1 | 4 | 4 | 0 | 9 |
| 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| Всего | 1 | 3 | 33 | 8 | 0 | 44 |
| 2 | 0 | 23 | 11 | 1 | 35 |

При I рентгенологической стадии РА высокий ФК (III–IV класс) не зарегистрирован. При III стадии заболевания большинство больных теряло трудоспособность: больные, имевшие II–III ФК, составляли 100% (18 из  
18 больных) в группе 1 и 93,7 % (15 из 16 пациентов) в группе 2. Только  
1 больной полностью сохранил трудоспособность при IV рентгенологической стадии.

**Сопутствующие заболевания у больных ревматоидным артритом  
к началу исследования**

Патология почек к началу исследования выявлена у 6 пациентов в группе 1 и у 5 пациентов в группе 2. Для диагностики патологии почек использовались общий анализ мочи, проба Нечипоренко, проба Реберга (из суточного количества мочи), проводилось ультразвуковое исследование почек. Патологию почек, проявляющуюся протеинурией, изменениями мочевого осадка (лейкоцит-, эритроцитурия), уменьшением функциональной способности почек по лабораторным и инструментальным данным, при отсутствии морфологического исследования почечной ткани расценивали как нефропатию.

Поражение сердечно-сосудистой системы выявлялось на основании изучения анамнеза, клинико-инструментального обследования, включающего в себя электрокардиографию и эхокардиографию (при необходимости). На начальном этапе исследования у 4 больных в группе 1 и у 3 больных в группе 2 диагностирована ИБС. Гипертоническая болезнь выявлена у  
18 пациентов в группе 1 и у 20 – в группе 2.

Наибольший удельный вес в группе сопутствующих заболеваний занимает патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта, для диагностики которой использовалась эзофагогастродуоденоскопия: хронический гастрит выявлен у 31 больного в группе 1 и у 22 пациентов в группе 2. У 2 больных в группе 2 диагностирована язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

* 1. **Методы обследования больных**

Для выполнения поставленных задач были проведены специальное клиническое и инструментальное обследования, а также оценка КЖ женщин в постменопаузе с диагнозом РА.

▪ **Специальное клиническое обследование больных РА**

Антропометрические параметры:

* масса тела (кг), измеряли с помощью электронных медицинских весов с точностью до 0,1 кг;
* рост (м), измеряли с помощью стандартного медицинского ростомера с точностью до 0,01 м;
* ИМТ, рассчитывали как отношение массы тела (кг) к росту (м2). ИМТ менее 18,5 кг/м оценивали как снижение массы тела, от 18,5 до  
  24,9 кг/м2 ‒ признак гармоничной физической конституции, от 25 до  
  29,9 кг/м2 ‒ избыточная масса тела, от 30 до 34,9 кг/м2 ‒ожирение I степени, от 35 до 39,9 кг/м2 – ожирение II степени, более 40 кг/м2 – ожирение  
  III степени [74].

Определение степени активности

В настоящее время, наиболее информативным показателем, оценивающим активность заболевания, является индекс DAS28, который рассчитывается по следующей формуле:

DAS28 – 4 (4 параметра) =0,56 × sqrt (ЧБС28) + 0,28 х sqrt (ЧПС28) +0,70 ×  
× ln (СОЭ) + 0,014 ОСЗ,

где sqrt – корень квадратный, СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/ч) (методика по Панченко), ln – натуральный логарифм, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ОСЗ – общее состояние здоровья или общая оценка активности заболевания по мнению пациента (100 мм визуальная аналоговая шкала – ВАШ).

Значение индекса DAS28 <3,2 соответствует низкой (1-й) степени активности, 3,2–5,1 – умеренной (2-й) степени, >5,1 – высокой (3-й) степени.

Критерии эффективности терапии Европейской антиревматической лиги (EULAR) основаны на изменении индекса DAS28 до и после лечения. Так, хорошим эффектом терапии считается уменьшение индекса DAS28 по сравнению с исходным на 1,2, удовлетворительным эффектом - изменение DAS28 в диапазоне от 0,6 до 1,2 и отсутствием эффекта – уменьшение DAS28 менее, чем на 0,6.

▪ **Инструментальное обследование больных РА. Метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника**

Для определения состояния кости использовался стационарный рентгеновский двухэнергетический костный денситометр Excell XR-46 (Norland, USA). Оценивалась минеральная плотность кости (МПК) проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника.

Принцип работы денситометра Excell XR-46 основан на прямолинейном сканировании с регистрацией величин поглощения рентгеновских лучей в каждом измеряемом участке кости. Создание двухуровневого спектра фотонов осуществляется за счет возникновения постоянного потока рентгеновского излучения. Приемная система – твердотельный детектор с двухканальным анализатором калькулирует результаты сканирования. Особенностями аппарата являются автоматизированные калибровка, позиционирование, определение и калькуляция результатов. В компьютерное обеспечение заложены базы нормативных показателей по полу, возрасту, рассчитанных на основе популяционных выборок.

Результаты исследования представлены в заключении в виде абсолютных величин: минерального содержания кости (ВМС) и МПК (BMD), для сравнительной оценки – в виде стандартных отклонений от нормативных показателей, рассчитанных на основании популяционных выборок: Т-критерий и Z-критерий.

Костный минеральный компонент (ВМС) – масса костной ткани – показывает количество минерализованной ткани при сканировании костей. ВМС определяется длиной сканирующего пути (г/см). МПК (BMD) – количество минерализованной ткани в сканируемой площади, демонстрирующее степень изменения МПК, оценивающееся по количеству гидроксиапатита на единицу площади поперечного сечения (г/см2), – более приемлемый показатель для клинической практики. Z-критерий показывает настоящее состояние костной системы у данного больного в сравнении с параметрами мужчин и женщин соответствующего возраста и представляет собой количество стандартных отклонений (SD) выше или ниже среднего значения для лиц аналогичного возраста. Показатель учитывает вариабельность показателей костной массы и плотности костной ткани среди здорового населения и их снижения с возрастом. Средний Z-критерий для больных, BMD которых достоверно ниже среднего показателя для других лиц такого же возраста, составляет -1.

Т-критерий представляет собой количество SD МПК от референсного значения пиковой костной массы здоровых людей молодого возраста соответствующего пола. Согласно рекомендациям Рабочей группы ВОЗ (1994), для оценки результатов денситометрии у женщин в постменопаузе используется Т-критерий: нормальная минеральная плотность кости –  
Т-критерий от 2,5 до -0,9 SD, остеопения – от -1 до -2,5 SD, остеопороз –  
Т-критерий менее -2,5 SD, тяжелый остеопороз – при наличии Т-критерия менее -2,5 SD и перелома при минимальном уровне травмы. Для оценки динамики МПК денситометрия проводилась один раз в год в течение 4 лет.

▪ **Оценка качества жизни больных РА**

Для оценки КЖ использовались общий опросник EQ-5D и специальный опросник HAQ. Все пациенты самостоятельно заполняли опросники, получая при необходимости консультации.

Опросник EQ-5D – это опросник общего характера, прост для заполнения и дает в ходе обработки собранных данных единый балл для оценки КЖ, представленный величинами от 0 до 1. Он широко используется в различных клинических ситуациях, в том числе при оценке КЖ больных ревматологического профиля. Опросник состоит из двух частей. Первая часть включает 5 компонентов, связанных с такими аспектами жизни, как: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. Каждый компонент разделен на три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы. Результаты ответов исследуемых представлены как в виде профиля «состояния здоровья» EQ-5D-profilе, так и количественного показателя «индекса здоровья» EQ-5D-utility [3, 7].

Вторая часть опросника представляет собой визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), так называемый термометр здоровья. Это 20-сантиметровая вертикальная градуированная линейка, на которой 0 означает самое плохое состояние здоровья, а 100 – самое хорошее. Обследуемый делает отметку на термометре в том месте, которое отражает состояние его здоровья на момент заполнения. Эта часть опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья. Оценивается минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D до и после лечения: <0,10 балла – нет эффекта, 0,10–0,24 – минимальный эффект, 0,24–0,31 – удовлетворительный эффект, ≥0,31 балла – выраженный эффект [2, 6].

В стандарты обследования больных РА входит специальный опросник HAQ. Вопросы HAQ относятся к активности пациента в повседневной жизни. Опросник включает в себя подсчет индекса нарушения жизнедеятельности (от 0 до 0,5 балла – нет функциональных нарушений, от 0,5 до 1,00 балла – минимальные, от 1,00 до 2,00 балла – умеренные, от 2,00 до 3,0 балла – выраженные), оценку боли и имеет 25 возможных значений. Кроме того, HAQ используется для оценки эффективности терапии: ∆ НАQ < 0,22 балла – нет эффекта, 0,22–0,36 – минимальный эффект, 0,36–0,80 – удовлетворительный эффект, ∆ HAQ ≥0,80 балла – выраженный эффект [2, 5, 6].

* 1. **Методы статистической обработки результатов**

Начальным этапом статистической обработки полученной информации предусматривалось применение программы Microsoft Office Excel 2010 для работы с электронными таблицами, с помощью которой осуществлялось формирование базы данных. На основе сформированной базы данных проводились проверка, сортировка и кодирование (шифровка) полученной информации.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica версии 6.1 (StatSoft, США) для Windows (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Для характеристики двух групп вычислялись медиана, 25–75 перцентили. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m). Для выбора критериев оценки значимости межгрупповых различий средних проверяли соответствие формы выборочных распределений нормальному, а также контролировали равенство генеральных дисперсий с помощью F-критерия Фишера. Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок. Значимость динамики показателей в каждой группе определяли с помощью парного критерия Вилкоксона. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и/или относительная величина в процентах (%). Для всех видов анализа различия считали значимыми при р<0,05 [30, 102].

**ГЛАВА III. МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ  
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ**

* 1. **Сравнительная оценка исходной минеральной плотности кости  
     у больных ревматоидным артритом в зависимости от варианта базисной терапии**

При включении пациентов в исследование методом двухэнергетической денситометрии были обследованы 79 женщин в постменопаузе с диагнозом РА: группа 1 (44 человека) – больные, получавшие комбинированную терапию РТМ и МТХ; группа 2 (n=35) – пациенты с монотерапией МТХ. Клиническая характеристика обеих групп приведена в главе II.

Показатели денситометрии исходно приведены на рисунках 1 и 2.

МПК, г/см2

Рисунок 1 – Средние показатели МПК (г/см²) у больных РА

Т-критерий, SD

Рисунок 2 – Средние показатели Т-критерия (SD) у больных РА

Установлено, что при включении пациентов в исследование в обеих группах отмечалось снижение МПК шейки бедра. В группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, МПК составила 0,7641±0,02 г/см2, в группе пациентов с монотерапией МТХ – 0,7894±0,02 г/см2 (р=0,60); Т-критерий ‒ -2,07±0,14 SD и -1,78±0,18 SD соответственно (р=0,55).

В поясничном отделе позвоночника МПК и Т-критерий группы 1 также не отличались от данных показателей группы 2: МПК группы 1 – 0,9560±  
0,03 г/см², группы 2 – 0,9847±0,02 г/см² (p=0,2); Т-критерий ‒ -0,84±0,15 SD и -0,45±0,19 SD соответственно (р=0,15). Таким образом, изучаемые параметры были сопоставимы в обеих группах.

У пациентов группы 1 остеопенический синдром (ОПС) установлен у всех 44 человек (100%): остеопения (ОПе) – у 26 человек (59,1%) и остеопороз (ОП) – у 18 (40,9%) (рис. 3).

Рисунок 3 – Структура МПК у больных РА, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ

У 2 больных группы 2 (5,7%) определены нормальные показатели МПК, а у 33 человек (94,3%) выявлен ОПС: ОПе – у 24 (68,6%) и ОП –  
у 9 (25,7%) человек (рис. 4).

Рисунок 4 – Структура МПК у больных РА, получавших МТХ

* 1. **Динамика денситометрических показателей у больных ревматоидным артритом на фоне различных вариантов терапии**

Для оценки динамики денситометрических показателей всем пациентам групп 1 и 2 проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия 1 раз в 12 месяцев (в течение 48 месяцев наблюдения).

* + 1. **Динамика денситометрических показателей шейки бедра  
       у больных ревматоидным артритом**

Динамика денситометрических показателей шейки бедра у больных РА обеих групп представлена на рисунках 5 и 6.

Установлено, что через 12 месяцев терапии статистически значимых различий уровня МПК и Т-критерия в шейке бедра относительно исходных данных как в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, так и в группе с монотерапией МТХ не получено: в группе 1 МПК0 (исходно) – 0,7641±0,017 г/см2, МПК1 (через 12 месяцев) – 0,7753±0,018 г/см2 (р=0,63), в группе 2 МПК0 – 0,7894±0,02 г/см2, МПК1 – 0,7680±0,021 г/см2 (р=0,41). При анализе динамики Т-критерия отмечены аналогичные закономерности: в группе 1 Т-критерий0 (исходно) – -2,07±0,14 SD,  
Т-критерий1 (через 12 месяцев) – -1,98±0,15 SD (р=0,75), в группе 2  
Т-критерий0 – -1,78±0,18 SD, Т-критерий1 – -1,88±0,18 SD (р=0,63).

Аналогичные закономерности сохранялись и через 24 месяца лечения. Однако в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, определялась тенденция к стабилизации показателей МПК: МПК0 –0,7641±0,018 г/см2, МПК2 (через 24 месяца) – 0,7756±0,018 г/см2 (р=0,73),  
Т-критерий0 – -2,07±0,14 SD, Т-критерий2 (через 24 месяца) – -1,95±0,14 SD (р=0,66); в группе с монотерапией МТХ абсолютные значения МПК шейки бедра снижалась, хотя и не достигали уровня статистической значимости: МПК0 – 0,7894±0,02 г/см2, МПК2 – -0,7494±0,020 г/см2 (р=0,13), Т-критерий0 – -1,78±0,18 SD, Т-критерий2  ‒ -2,11±0,17 SD (р=0,20).

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями,*

*\*\* p<0,05 по сравнениюс группой 1.*

Рисунок 5 – Динамика МПК шейки бедра на фоне терапии у больных РА

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями, \*\* p<0,05 по сравнению  
с группой 1.*

Рисунок 6 – Динамика Т-критерия шейки бедра у больных РА на фоне терапии

Через 36 месяцев наблюдения отмечена положительная динамика показателей МПК и Т-критерия шейки бедра относительно исходных данных у больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ: МПК0 – 0,7641±  
0,02 г/см2, МПК3 (через 36 месяцев) – 0,8150±0,02 г/см2 (р=0,031),  
Т-критерий0 – -2,07±0,14 SD, Т-критерий3 (через 36 месяцев) − -1,64±0,16 SD (р=0,029). В группе больных, получавших монотерапию МТХ, имело место снижение абсолютных значений вышеуказанных показателей, не достигшее, однако, уровня статистической значимости.

При сравнительном анализе денситометрических показателей двух групп больных РА через 36 месяцев терапии установлено, что в группе больных, получавших РТМ, показатели МПК и Т-критерия статистически значимо выше соответствующих показателей группы пациентов с монотерапией МТХ (р=0,027 и р=0,039 соответственно). Данные результаты позволяют предположить, что для накопления положительного эффекта продолжительность терапии РТМ должна составлять не менее 36 месяцев.

При оценке МПК через 48 месяцев лечения в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, сохранялось статистически значимое увеличение показателей МПК и Т-критерия относительно исходных данных: МПК0 – 0,7641±0,018 г/см2, МПК4 (через 48 месяцев) – 0,8326±0,022 г/см2 (р=0,027), Т-критерий0 – -2,07±0,14 SD, Т-критерий4 (через 48 месяцев) – -1,52±0,17 SD (р=0,037). В отличие от больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ, в группе пациентов с монотерапией МТХ отмечалось снижение абсолютных значений денситометрических показателей относительно исходных данных, не достигшее уровня статистической значимости: МПК0 – 0,7894±0,02 г/см2,МПК4 – 0,7411±0,027 г/см2 (р=0,15), Т-критерий0 ‒ -1,78±0,18 SD, Т-критерий4 ‒ -2,28±0,24 SD (р=0,07).

При сравнительном анализе МПК и Т-критерия двух групп больных РА установлено, что через 48 месяцев терапии в группе больных, получавших РТМ, изучаемые показатели статистически значимо выше соответствующих показателей группы пациентов с монотерапией МТХ (р=0,022 и р=0,024 соответственно).

* + 1. **Динамика денситометрических показателей поясничного отдела позвоночника у больных ревматоидным артритом**

Динамика МПК и Т-критерия поясничного отдела позвоночника у больных РА представлена на рисунках 7 и 8.

Через 12 месяцев терапии статистически значимых различий уровня МПК и Т-критерия в поясничном отделе позвоночника относительно исходных данных как в группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ, так и в группе пациентов с монотерапией МТХ не получено: в группе 1 МПК0 – 0,9560±0,03 г/см2, МПК1 – 0,9521±0,03 г/см2 (р=0,90), в группе 2 МПК0 – 0,9848±0,02 г/см2, МПК1 – 0,9867±0,02 г/см2 (р=0,81). Аналогичные закономерности зарегистрированы и для Т-критерия: в группе 1  
Т-критерий0 – -0,84±0,15 SD, Т-критерий1 – -0,82±0,15 SD (р=0,99),  
в группе 2 Т-критерий0 – -0,45±0,20 SD, Т-критерий1 – -0,38±0,19 SD (р=0,73). При сравнительном анализе статистически значимых различий в уровне МПК и Т-критерия между исследуемыми группами больных не отмечено (р=0,12 и р=0,13).

Через 24 месяца лечения показатели МПК и Т-критерия поясничного отдела позвоночника статистически значимо не изменились, как в группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ, так и с монотерапией МТХ. При сравнительном анализе денситометрических показателей двух групп больных РА через 24 месяца наблюдения установлено, что статистически значимых различий между исследуемыми группами не получено (р=0,18 и р=0,16).

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями.*

Рисунок 7 – Динамика МПК поясничного отдела позвоночника на фоне терапии у больных РА

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями.*

Рисунок 8 – Динамика Т-критерия поясничного отдела позвоночника  
у больных РА на фоне терапии

Аналогичные соотношения получены и через 36 месяцев лечения. В группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ изучаемые показатели статистически значимо не изменились. В группе больных с монотерапией МТХ определялась тенденция к снижению показателей МПК и Т-критерия, не достигшее, однако, статистической значимости: МПК0 –0,9848±0,02 г/см2, МПК3 – 0,9776±0,03 г/см2 (р=0,61), Т-критерий0 –  
-0,45±0,20 SD, Т-критерий3 – -0,49±0,22 SD (р=0,60). При сравнительном анализе статистически значимых различий показателей МПК и Т-критерия между исследуемыми группами больных не получено (р=0,30 и р=0,32).

Через 48 месяцев наблюдения отмечено статистически значимое снижение показателей МПК и Т-критерия поясничного отдела позвоночника в группе больных с монотерапией МТХ относительно исходных показателей: МПК0 – 0,9848±0,02 г/см2, МПК4 – 0,8966±0,02 г/см2 (р=0,028), Т-критерий0 ‒ -0,45±0,20 SD, Т-критерий4 − -1,01±0,18 SD (р=0,045). В группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ вышеуказанные показатели оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. Через 48 месяцев терапии показатели МПК и Т-критерий группы 1 и группы 2 статистически значимо не различались (р=0,64 и р=0,91 соответственно).

При анализе динамики МПК шейки бедра за 48 месяцев наблюдения установлено, что Δ МПК группы 1 была статистически значимо выше данного показателя группы 2 (р=0,000006). В поясничном отделе позвоночника Δ МПК группы 1 и группы 2 была сопоставима (р=0,179).

Таблица 7 – Δ МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у больных РА за 48 месяцев наблюдения в зависимости от варианта терапии (М±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группа больных | Δ МПК | |
| шейки бедра (%) | поясничного отдела позвоночника (%) |
| 1 | 18,60±3,15 | 3,36±1,09 |
| 2 | 5,29±0,94 | 7,19±2,11 |
| р (гр. 1 vs гр. 2) | 0,00035 | 0,057 |

Таким образом, у пациентов с комбинированной терапией РТМ и МТХ положительная динамика МПК и Т-критерия шейки бедра относительно исходных данных наблюдалась через 36 месяцев лечения. В интервале 36–  
48 месяцев денситометрические показатели оставались стабильными. В поясничном отделе позвоночника у больных с монотерапией МТХ зарегистрировано снижение МПК и Т-критерия, в то время как в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, изменений плотностных значений костной ткани не наблюдалось.

* 1. **Динамика денситометрических показателей у больных ревматоидным артритом при различных клинических формах**

▪ Динамика денситометрических показателей в зависимости от длительности заболевания

Для изучения динамики денситометрических показателей в зависимости от давности РА больные в каждой из групп были разделены на две подгруппы: А – с давностью заболевания <10 лет, В – ≥10 лет. Больные распределились по группам следующим образом: А1 – пациенты группы 1 с давностью заболевания <10 лет (n=12), В1 – больные группы 1 с давностью ≥10 лет (n=32), А2 – больные группы 2 с давностью заболевания <10 лет (n=16), В2 – больные группы 2 с давностью ≥10 лет (n=19).

При анализе полученных данных установлено, что средние значения МПК и Т-критерия в шейке бедра у больных при давности РА ≥10 лет исходно были сопоставимы с данными показателями у больных с длительностью заболевания <10 лет как в группе 1, так и в группе 2. Аналогичная закономерность прослеживается и через 48 месяцев наблюдения (табл. 8).

Плотностные значения кости у больных группы 1 и группы 2 с длительностью заболевания <10 лет не различались как исходно, так и через 4 года наблюдения. У пациентов группы 1 с длительностью заболевания РА ≥10 лет исходно и через 48 месяцев терапии МПК и Т-критерий шейки бедра были сопоставимы с показателями пациентов группы 2 с аналогичной давностью заболевания.

Таблица 8 – Денситометрические показатели шейки бедра у больных РА в зависимости от длительности заболевания и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – <10 лет,  В – ≥10 лет) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 0,8079±0,033 | 0,8916±0,049 | 0,042 | -1,78±0,27 | -1,04±0,40 | 0,018 |
| В1 | 0,7475±0,020 | 0,8111±0,023 | 0,0003 | -2,18±0,17 | -1,70±0,17 | 0,0043 |
| А2 | 0,8468±0,028 | 0,7324±0,044 | 0,018 | -1,30±0,27 | -2,33±0,40 | 0,018 |
| В2 | 0,7479±0,024 | 0,7489±0,036 | 0,678 | -2,13±0,21 | -2,23±0,30 | 0,260 |
| р (А1 vs В1) | 0,168 | 0,091 |  | 0,476 | 0,139 |  |
| p (А2 vs В2) | 0,052 | 0,513 |  | 0,052 | 0,624 |  |
| p (А1 vs А2) | 0,339 | 0,051 |  | 0,117 | 0,054 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,827 | 0,193 |  | 0,878 | 0,117 |  |

При анализе влияния четырехлетней терапии на денситометрические показатели шейки бедра установлено, что у больных, получавших РТМ и МТХ, независимо от длительности заболевания МПК и Т-критерий статистически значимо повышались относительно исходных данных.

У пациентов с монотерапией МТХ с давностью заболевания <10 лет денситометрические показатели через 4 года терапии снижались (р=0,018 и р=0,018), в то время как у больных РА с длительностью заболевания ≥10 лет данные показатели оставались стабильными (р=0,678 и р=0,260).

В обеих группах больных зависимости денситометрических показателей поясничного отдела позвоночника от длительности заболевания проследить не удалось как исходно, так и через 48 месяцев терапии (табл. 9).

Таблица 9 – Денситометрические показатели поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от длительности заболевания и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – <10 лет,  В – ≥10 лет) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 0,9999±0,072 | 1,013±0,10 | 0,173 | -0,59±0,28 | -0,57±0,53 | 0,826 |
| В1 | 0,9374±0,030 | 0,9209±0,035 | 0,334 | -0,95±0,18 | -1,13±0,22 | 0,983 |
| А2 | 0,9957±0,039 | 0,9247±0,020 | 0,068 | -0,34±0,26 | -0,85±0,20 | 0,068 |
| В2 | 0,9769±0,032 | 0,8685±0,039 | 0,093 | -0,52±0,28 | -1,18±0,29 | 0,051 |
| р (А1 vs В1) | 0,465 | 0,245 |  | 0,319 | 0,319 |  |
| p (А2 vs В2) | 0,936 | 0,627 |  | 0,534 | 0,565 |  |
| p (А1 vs А2) | 0,622 | 0,314 |  | 0,562 | 0,524 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,189 | 0,396 |  | 0,252 | 0,637 |  |

Независимо от давности заболевания РА статистически значимых различий уровня МПК и Т-критерия в поясничном отделе позвоночника на фоне лечения относительно исходных данных как в группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ, так и в группе пациентов с монотерапией МТХ не отмечено.

При анализе динамики МПК установлено, что независимо от длительности заболевания Δ МПК шейки бедра в группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ статистически значимо больше данного показателя в группе пациентов с монотерапией МТХ, в то время как в поясничном отделе позвоночника Δ МПК группы 1 и группы 2 достоверно не различались (табл. 10).

Таблица 10 – Δ МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от длительности заболевания и варианта терапии (М±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – <10 лет,  В – ≥10 лет) | Δ МПК | |
| шейки бедра (%) | поясничного отдела позвоночника (%) |
| А1 | 4,87±2,23 | -1,92±1,20 |
| В1 | 7,92±1,37 | -1,33±1,83 |
| А2 | -6,73±1,74 | -2,68±0,81 |
| В2 | -0,45±1,72 | -8,32±4,37 |
| р (А1 vs В1) | 0,268 | 0,640 |
| p (А2 vs В2) | 0,051 | 0,247 |
| p (А1 vs А2) | 0,009 | 0,475 |
| р (В1 vs В2) | 0,003 | 0,106 |

▪ Динамика денситометрических показателей в зависимости от исходной активности РА

Для изучения динамики денситометрических показателей в зависимости от исходной активности ревматоидного воспаления больные в каждой из групп были разделены на две подгруппы: А – пациенты с первой – второй степенью активности, В – с третьей степенью активности. Больные распределились по группам следующим образом: А1 – пациенты группы 1 с первой – второй степенью активности (n=18), В1 – больные группы 1 с третьей степенью активности (n=26), А2 – больные группы 2 с первой – второй степенью активности (n=18), В2 – больные группы 2 с третьей степенью активности (n=17).

Результаты анализа МПК и Т-критерия в зависимости от активности РА представлены в таблицах 11 и 12.

Таблица 11 – Денситометрические показатели шейки бедра у больных РА в зависимости от степени активности и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных (А – 1–2-я степень,  В – 3-я степень) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 0,8322±0,026 | 0,8828±0,040 | 0,038 | -1,55±0,20 | -1,17±0,32 | 0,046 |
| В1 | 0,7232±0,019 | 0,8035±0,024 | 0,0004 | -2,39±0,17 | -1,72±0,18 | 0,001 |
| А2 | 0,8263±0,030 | 0,7675±0,046 | 0,028 | -1,42±0,26 | -1,97±0,39 | 0,038 |
| В2 | 0,7446±0,020 | 0,7118±0,026 | 0,310 | -2,21±0,19 | -2,62±0,22 | 0,176 |
| р (А1 vs В1) | 0,0049 | 0,106 |  | 0,0097 | 0,137 |  |
| p (А2 vs В2) | 0,026 | 0,253 |  | 0,022 | 0,288 |  |
| p (А1 vs А2) | 0,865 | 0,091 |  | 0,461 | 0,159 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,412 | 0,032 |  | 0,618 | 0,012 |  |

При сравнительном анализе установлено, что большей степени активности заболевания соответствуют более низкие исходные показатели МПК в шейке бедра. Так, средние значения МПК и Т-критерия шейки бедра у больных с третьей степенью активности были достоверно ниже, чем у больных с первой и второй степенью, как в группе 1, так и в группе 2. Через 48 месяцев наблюдения статистически значимых различий между показателями не отмечено. Таким образом, можно полагать, что применение базисной противовоспалительной терапии оказывает протективное действие на МПК у больных РА.

У больных группы 1 с первой – второй степенью активности РА показатели МПК и Т-критерия шейки бедра были сопоставимы с показателями пациентов группы 2 с аналогичной степенью активности заболевания как исходно, так и через 48 месяцев наблюдения.

Плотностные значения кости у больных группы 1 и группы 2 с высокой степенью активности исходно не различались. Через 48 месяцев наблюдения у пациентов с высокой степенью активности, получавших РТМ и МТХ, денситометрические показатели шейки бедра были достоверно выше, чем у пациентов с монотерапией МТХ (р=0,032 и р=0,012).

У больных РА, получавших РТМ, независимо от степени активности на фоне четырехлетней терапии отмечено увеличение МПК и Т-критерия шейки бедра относительно исходных данных. У пациентов с монотерапией МТХ с первой-второй степенью активности РА зарегистрировано статистически значимое снижение плотностных значений кости (р=0,028 и р=0,038), в то время как у больных данной группы с третьей степенью активности денситометрические показатели на фоне терапии достоверно не изменились.

Таблица 12 – Денситометрические показатели поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от степени активности и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных (А – 1–2-я степень,  В – 3-я степень) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 0,9966±0,062 | 1,020±0,074 | 0,139 | -0,62±0,26 | -0,53±0,35 | 0,161 |
| В1 | 0,9282±0,027 | 0,8930±0,033 | 0,530 | -0,99±0,18 | -1,30±0,25 | 0,388 |
| А2 | 1,017±0,030 | 0,8937±0,035 | 0,110 | -0,26±0,26 | -0,99±0,26 | 0,068 |
| В2 | 0,9459±0,038 | 0,9003±0,027 | 0,345 | -0,67±0,33 | -1,04±0,24 | 0,249 |
| р (А1 vs В1) | 0,664 | 0,152 |  | 0,240 | 0,120 |  |
| p (А2 vs В2) | 0,153 | 0,929 |  | 0,164 | 0,929 |  |
| p (А1 vs А2) | 0,219 | 0,291 |  | 0,335 | 0,245 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,795 | 0,624 |  | 0,495 | 0,501 |  |

Зависимости плотностных значений кости поясничного отдела позвоночника от степени активности РА и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения не отмечено.

Таблица 13 – Δ МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у больных РА за 48 месяцев наблюдения в зависимости от степени активности и варианта терапии (М±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группа больных (А – 1–2-я степень,  В – 3-я степень) | Δ МПК | |
| шейки бедра (%) | поясничного отдела позвоночника (%) |
| А1 | 5,32±2,40 | -1,81±0,911 |
| В1 | 8,028±1,29 | -1,26±2,28 |
| А2 | -4,13±1,94 | -3,57±3,12 |
| В2 | -2,006±2,225 | 0,13±2,42 |
| р (А1 vs В1) | 0,304 | 0,722 |
| p (А2 vs В2) | 0,634 | 0,153 |
| p (А1 vs А2) | 0,011 | 0,369 |
| р (В1 vs В2) | 0,0037 | 0,512 |

При анализе динамики МПК за 4 года наблюдения установлено, что независимо от степени активности РА Δ МПК шейки бедра в группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ статистически значимо больше данного показателя в группе пациентов с монотерапией МТХ, в то время как в поясничном отделе позвоночника Δ МПК группы 1 и группы 2 достоверно не различались (табл. 13).

▪ Динамика денситометрических показателей в зависимости от наличия РФ

Для изучения зависимости динамики денситометрических показателей и наличия ревматоидного фактора больные в каждой из групп были разделены на две подгруппы: А – серонегативные по РФ, В – серопозитивные по РФ. Больные распределились по подгруппам следующим образом: А1 – пациенты группы 1 серонегативные по РФ (n=4), В1 – группы 1 серопозитивные по РФ (n=40), А2 – больные группы 2 серонегативные по РФ (n=4), В2 – больные группы 2 серопозитивные по РФ (n=31).

Результаты анализа денситометрических значений в зависимости от наличия РФ представлены в таблицах 14 и 15.

При сопоставлении денситометрических показателей в подгруппах больных, серопозитивных и серонегативных по РФ, достоверных различий в показателях не получено как в группе 1, так и в группе 2.

У серонегативных больных группы 1 МПК и Т-критерий шейки бедра были сопоставимы с показателями пациентов группы 2 как исходно, так и через 48 месяцев наблюдения.

Плотностные значения кости у серопозитивных больных группы 1 и группы 2 исходно не различались. Через 4 года наблюдения у серопозитивных пациентов, получавших РТМ и МТХ, денситометрические показатели шейки бедра были достоверно выше, чем у пациентов с монотерапией МТХ (р=0,016 и р=0,011).

Зависимости МПК и Т-критерия поясничного отдела позвоночника от наличия РФ и варианта терапии не отмечено.

Таблица 14 – Денситометрические показатели шейки бедра у больных РА в зависимости от наличия РФ и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – серонегативные,  В – серопозитивные) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 0,7493±0,024 | 0,8227±0,018 | 0,0001 | -1,89±0,14 | -1,26±0,28 | 0,005 |
| В1 | 0,7657±0,019 | 0,8333±0,023 | 0,00001 | -2,09±0,16 | -1,54±0,18 | 0,0005 |
| А2 | 0,7896±0,018 | 0,8121±0,023 | 0,674 | -2,11±0,57 | -1,56±0,32 | 0,564 |
| В2 | 0,7839±0,021 | 0,7327±0,030 | 0,031 | -1,75±0,19 | -2,36±0,26 | 0,020 |
| р (А1 vs В1) | 0,718 | 0,934 |  | 0,513 | 0,406 |  |
| p (А2 vs В2) | 0,872 | 0,288 |  | 0,717 | 0,232 |  |
| p (А1 vs А2) | 0,345 | 0,438 |  | 1,00 | 0,439 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,369 | 0,016 |  | 0,156 | 0,011 |  |

Таблица 15 – Денситометрические показатели поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от наличия РФ и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – серонегативные,  В – серопозитивные) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 0,9603±0,147 | 0,9976±0,213 | 0,109 | -0,80±0,87 | -0,72±0,75 | 0,109 |
| В1 | 0,9556±0,031 | 0,9407±0,038 | 0,108 | -0,85±0,15 | -1,01±0,22 | 0,936 |
| А2 | 0,9621±0,041 | 0,8699±0,108 | 0,285 | -1,00±0,84 | -1,37±0,79 | 0,285 |
| В2 | 0,9863±0,026 | 0,8999±0,023 | 0,013 | -0,41±0,20 | -0,97±0,18 | 0,004 |
| р (А1 vs В1) | 0,738 | 0,926 |  | 0,781 | 0,781 |  |
| p (А2 vs В2) | 1,00 | 0,673 |  | 0,469 | 0,574 |  |
| p (А1 vs А2) | 1,00 | 0,438 |  | 1,00 | 0,439 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,151 | 0,748 |  | 0,110 | 0,894 |  |

В группе 1 денситометрические показатели поясничного отдела позвоночника на фоне терапии оставались стабильными независимо от иммунологического варианта РА. У серонегативных пациентов группы 2 показатели МПК и Т-критерия поясничного отдела позвоночника за 48 месяцев наблюдения достоверно не изменились. У серопозитивных больных группы 2 показатели МПК и Т-критерия на фоне терапии статистически значимо снизились (р=0,013 и р=0,004).

Независимо от иммунологического варианта РА Δ МПК шейки бедра в группе 1 статистически значимо больше данного показателя в группе 2, в то время как в поясничном отделе позвоночника Δ МПК в группе 1 была сопоставима с аналогичным показателем в группе 2 (табл. 16).

Таблица 16 – Δ МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от наличия РФ и варианта терапии (М±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – серонегативные,  В – серопозитивные) | Δ МПК | |
| шейки бедра (%) | поясничного отдела позвоночника (%) |
| А1 | 10,06±3,54 | -6,67±6,09 |
| В1 | 6,89±1,24 | -1,60±1,40 |
| А2 | 2,97±5,27 | -9,90±7,37 |
| В2 | -3,25±1,53 | -5,92±2,57 |
| р (А1 vs В1) | 0,517 | 0,087 |
| p (А2 vs В2) | 0,179 | 0,525 |
| p (А1 vs А2) | 0,012 | 0,121 |
| р (В1 vs В2) | 0,00009 | 0,059 |

Таким образом, можно полагать, что наличие РФ не оказывает существенного влияния на минеральную плотность кости независимо от базисной терапии РА как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника.

▪ Динамика денситометрических показателей в зависимости от исходной рентгенологической стадии РА

Для изучения зависимости динамики денситометрических показателей и исходной рентгенологической стадии больные в каждой из групп были разделены на две подгруппы: А – I–II рентгенологическая стадия, В – III–IV рентгенологическая стадия. Больные распределились по подгруппам следующим образом: А1 – пациенты группы 1 с I–II рентгенологической стадией (n=17), В1 – больные группы 1 с III–IV стадией (n=27), А2 – больные группы 2 с I–II стадией (n=16), В2 – больные группы 2 с III–IV стадией (n=19).

При оценке денситометрических показателей в зависимости от рентгенологической стадии установлено статистически значимое снижение показателей МПК и Т-критерия шейки бедра по мере прогрессирования суставной деструкции (табл. 17). Так, МПК шейки бедра исходно у больных группы 1 с I–II рентгенологической стадией составила 0,8297±0,031 г/см²,  
с III–IV стадией РА – 0,7247±0,022 г/см² (p=0,006), Т-критерий − -1,51±0,20 SD и -2,41±0,16 SD соответственно (p=0,0059). У больных группы 2 с I–  
II рентгенологической стадией МПК шейки бедра составила 0,8636±  
0,024 г/см², при III–IV стадии РА – 0,7358±0,022 г/см² (p=0,002), Т-критерий −  
-1,11±0,23 SD и -2,26±0,19 SD соответственно (p=0,003). Аналогичные закономерности сохранялись и через 48 месяцев наблюдения.

У больных с I–II рентгенологической стадией РА группы 1 показатели МПК и Т-критерия шейки бедра были сопоставимы с показателями пациентов группы 2 с аналогичной рентгенологической стадией как исходно, так и через 48 месяцев наблюдения.

Таблица 17 – Денситометрические показатели шейки бедра у больных РА в зависимости от рентгенологической стадии и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – I–II стадия,  В – III–IV стадия) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 0,8297±0,031 | 0,9126±0,031 | 0,008 | -1,51±0,20 | -0,82±0,27 | 0,011 |
| В1 | 0,7247±0,022 | 0,7863±0,023 | 0,002 | -2,41±0,16 | -1,93±0,17 | 0,006 |
| А2 | 0,8636±0,024 | 0,8173±0,037 | 0,028 | -1,11±0,23 | -1,50±0,32 | 0,028 |
| В2 | 0,7358±0,022 | 0,6856±0,030 | 0,14 | -2,26±0,19 | -2,84±0,22 | 0,284 |
| р (А1 vs В1) | 0,006 | 0,009 |  | 0,0059 | 0,001 |  |
| p (А2 vs В2) | 0,002 | 0,017 |  | 0,003 | 0,005 |  |
| p (А1 vs А2) | 0,279 | 0,116 |  | 0,128 | 0,137 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,749 | 0,010 |  | 0,658 | 0,003 |  |

Плотностные значения кости у больных с III–IV рентгенологической стадией группы 1 и группы 2 исходно не различались. Через 4 года наблюдения у больных РА с III–IV рентгенологической стадией, получавших РТМ и МТХ, денситометрические показатели шейки бедра были статистически значимо выше, чем у пациентов с монотерапией МТХ (р=0,010 и р=0,003).

При анализе динамики МПК и Т-критерия шейки бедра на фоне лечения установлено, что у пациентов группы 1 независимо от рентгенологической стадии данные показатели достоверно увеличились относительно исходных значений. У больных группы 2 с I–II рентгенологической стадией РА зарегистрировано статистически значимое снижение плотностных значений кости (р=0,028 и р=0,028), в то время как у больных данной группы с III–IV рентгенологической стадией денситометрические показатели на фоне терапии достоверно не изменились.

Зависимости денситометрических показателей поясничного отдела позвоночника от рентгенологической стадии не отмечено как исходно, так и через 48 месяцев терапии (табл. 18).

Таблица 18 – Денситометрические показатели поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от рентгенологической стадии и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – I–II стадия,  В – III–IV стадия) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 1,022±0,06 | 1,051±0,077 | 0,500 | -0,53±0,24 | -0,46±0,32 | 0,345 |
| В1 | 0,9155±0,03 | 0,8826±0,031 | 0,198 | -1,03±0,19 | -1,28±0,27 | 0,551 |
| А2 | 1,028±0,036 | 0,9389±0,030 | 0,045 | -0,24±0,26 | -0,82±0,26 | 0,028 |
| В2 | 0,9530±0,031 | 0,8122±0,020 | 0,047 | -0,59±0,28 | -1,59±0,17 | 0,047 |
| р (А1 vs В1) | 0,159 | 0,059 |  | 0,074 | 0,056 |  |
| p (А2 vs В2) | 0,230 | 0,051 |  | 0,317 | 0,286 |  |
| p (А1 vs А2) | 0,437 | 0,477 |  | 0,528 | 0,505 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,331 | 0,616 |  | 0,322 | 0,763 |  |

У больных РА, получавших РТМ и МТХ, МПК и Т-критерий поясничного отдела позвоночника на фоне лечения оставались стабильными, в то время как у пациентов с монотерапией МТХ независимо от рентгенологической стадии данные показатели статистически значимо снижались

Полученные результаты свидетельствуют о том, что прогрессирование деструктивного процесса в костях сопровождается снижением денситометрических показателей в шейке бедра.

При анализе динамики МПК за 4 года наблюдения установлено, что независимо от рентгенологической стадии РА Δ МПК шейки бедра в группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ статистически значимо больше данного показателя в группе пациентов с монотерапией МТХ, в то время как в поясничном отделе позвоночника Δ МПК в группе 1 была сопоставима с аналогичным показателем в группе 2 (табл. 19).

Таблица 19 – Δ МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от рентгенологической стадии и варианта терапии (М±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группы больных  (А – I–II стадия, В – III–IV стадия) | Δ МПК | |
| шейки бедра (%) | поясничного отдела позвоночника (%) |
| А1 | 7,74±1,47 | -0,71±0,77 |
| В1 | 6,82±1,63 | -1,89±1,98 |
| А2 | -2,82±0,57 | -4,00±2,58 |
| В2 | -3,42±2,32 | -6,82±3,71 |
| р (А1 vs В1) | 0,877 | 0,602 |
| p (А2 vs В2) | 0,664 | 0,289 |
| p (А1 vs А2) | 0,0015 | 0,198 |
| р (В1 vs В2) | 0,0034 | 0,089 |

▪ Динамика денситометрических показателей в зависимости от исходного функционального класса

Для изучения зависимости динамики денситометрических показателей и исходного функционального класса больные в каждой из групп были разделены на две подгруппы: А – I–II ФК, В – III–IV ФК. Больные распределились по группам следующим образом: А1 – пациенты группы 1 с I–II ФК (n=36), В1 – больные группы 1 с III–IV ФК (n=8), А2 – больные группы 2 с I–II ФК (n=23), В2 – больные группы 2 с III–IV ФК (n=12).

Результаты анализа изучаемых параметров в зависимости от ФК представлены в таблицах 20 и 21.

Из таблиц следует, что зависимости плотностных значений кости от ФК и варианта терапии исходно и через 4 года наблюдения не отмечено как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника.

Таблица 20 – Денситометрические показатели шейки бедра  
у больных РА в зависимости от ФК и варианта терапии исходно и через  
48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – I–II ФК,  В – III–IV ФК) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 0,7740±0,018 | 0,8324±0,023 | 0,0002 | -1,96±0,15 | -1,50±0,19 | 0,003 |
| В1 | 0,7246±0,048 | 0,8333±0,060 | 0,043 | -2,52±0,37 | -1,62±0,43 | 0,028 |
| А2 | 0,7981±0,026 | 0,7594±0,034 | 0,091 | -1,79±0,24 | -2,17±0,32 | 0,091 |
| В2 | 0,7711±0,030 | 0,7097±0,046 | 0,225 | -1,76±0,25 | -2,45±0,38 | 0,080 |
| р (А1 vs В1) | 0,327 | 0,876 |  | 0,104 | 0,697 |  |
| p (А2 vs В2) | 0,583 | 0,398 |  | 1,00 | 0,735 |  |
| p (А1 vs А2) | 0,373 | 0,115 |  | 0,501 | 0,070 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,374 | 0,200 |  | 0,110 | 0,423 |  |

Таблица 21 – Денситометрические показатели поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от функционального класса и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения (М±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – I–II ФК,  В – III–IV ФК) | Показатель | | | | | |
| МПК | | | Т-критерий | | |
| исходно | через 48 мес. | р | исходно | через 48 мес. | р |
| А1 | 0,9596±0,030 | 0,9484±0,041 | 0,918 | -0,76±0,17 | -0,90±0,24 | 0,535 |
| В1 | 0,9402±0,091 | 0,9323±0,110 | 0,079 | -1,18±0,35 | -1,27±0,47 | 0,144 |
| А2 | 0,9770±0,031 | 0,8925±0,029 | 0,047 | -0,55±0,23 | -1,07±0,26 | 0,022 |
| В2 | 1,0010±0,041 | 0,9031±0,036 | 0,038 | -0,22±0,38 | -0,93±0,23 | 0,043 |
| р (А1 vs В1) | 0,352 | 0,484 |  | 0,295 | 0,448 |  |
| p (А2 vs В2) | 0,642 | 0,683 |  | 0,767 | 0,556 |  |
| p (А1 vs А2) | 0,379 | 0,513 |  | 0,455 | 0,648 |  |
| р (В1 vs В2) | 0,172 | 1,00 |  | 0,097 | 0,749 |  |

У больных РА, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, на фоне четырехлетней терапии отмечается статистически значимое повышение МПК и Т-критерия шейки бедра, в то время как у пациентов с монотерапией МТХ данные показатели достоверно не изменились.

В поясничном отделе позвоночника денситометрические показатели группы 1 оставались стабильными на протяжении 48 месяцев наблюдения, у пациентов группы 2 как с I–II, так и с III–IV ФК наблюдается снижение МПК и Т-критерия относительно исходных данных.

При анализе динамики МПК за 4 года наблюдения установлено, что независимо от ФК Δ МПК шейки бедра в группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ статистически значимо больше данного показателя в группе пациентов с монотерапией МТХ, в то время как в поясничном отделе позвоночника Δ МПК в группе 1 была сопоставима с аналогичным показателем в группе 2 (табл. 22).

Таблица 22 – Δ МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от функционального класса и варианта терапии (М±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группа больных  (А – I–II ФК,  В – III–IV ФК) | Δ МПК | |
| шейки бедра (%) | поясничного отдела позвоночника (%) |
| А1 | 6,89±1,18 | -0,89±1,71 |
| В1 | 7,94±3,56 | -3,43±1,05 |
| А2 | -3,05±1,90 | -5,21±2,77 |
| В2 | -3,82±1,85 | -8,98±4,78 |
| р (А1 vs В1) | 0,484 | 0,052 |
| p (А2 vs В2) | 0,919 | 0,914 |
| p (А1 vs А2) | 0,00038 | 0,053 |
| р (В1 vs В2) | 0,037 | 0,174 |

* 1. **Клиническая эффективность проводимой терапии у больных ревматоидным артритом**

Для оценки динамики клинико-лабораторной эффективности проводимой терапии все больные РА были обследованы в различные периоды наблюдения: исходно, на первом году – через 16, 24 недели терапии, что совпадало с графиком наблюдения после инфузии РТМ, затем каждые  
12 месяцев. Максимальная длительность наблюдения составила 48 месяцев. Пациентам проводился подсчет количества болезненных и припухших суставов, определение СОЭ и оценка активности заболевания пациентом по ВАШ. По данным четырем параметрам проводился расчет индекса активности DAS28, согласно формуле, с помощь онлайн-калькулятора:

DAS28 = 0,56 × √(ЧБС28) + 0,28 × √ (ЧПС28) + 0,70 × Ln(СОЭ) +  
+ 0,014 × ВАШ.

* + 1. **Динамика показателей клинической эффективности монотерапии метотрексатом**

Установлено, что у пациентов с монотерапией МТХ число болезненных суставов исходно составило 12,6±1,9, через 24 недели терапии количество болезненных суставов достоверно уменьшилось (6,8±1,6, р=0,032) и сохранялось на данном уровне через 12 месяцев терапии (6,3±2,1, р=0,025). Через 24 месяца лечения количество болезненных суставов увеличилось, но не достигало уровня статистической значимости относительно исходных показателей (7,9±2,3, р=0,065). В течение последующих месяцев наблюдения данный показатель оставался стабильным (табл. 23).

Таблица 23 – Динамика показателей клинико-лабораторной активности на фоне монотерапии МТХ у больных РА

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Период | | | | | | |
| Исходно | 16  недель | 24  недели | 12 месяцев | 24  месяца | 36 месяцев | 48 месяцев |
| Число болезненных суставов | 12,6±1,9 | 7,6±1,3 | 6,8±1,6\* | 6,3±2,1\* | 7,9±2,3 | 8,6±1,7 | 7,4±2,2 |
| Число припухших суставов | 6,8±2,2 | 3,3±1,2 | 2,4±1,1\* | 2,3±1,7\* | 2,6±2,1\* | 4,5±1,9 | 6,2±1,9 |
| СОЭ, мм/час | 32,4±4,7 | 24,2±2,6 | 26,7±5,2 | 28,6±3,4 | 24,8±4,7 | 25,8±3,7 | 24,4±4,7 |
| ВАШ, мм | 32,5±7,8 | 26,5±9,7 | 34,6±8,7 | 32,4±7,7 | 40,6±8,5 | 38,5±5,4 | 48,3±12,7 |
| DAS28 | 5,65±1,3 | 4,87±1,2 | 4,81±1,2 | 4,42±1,4 | 4,61±1,6 | 4,93±1,4 | 5,12±1,3 |

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями.*

Число припухших суставов статистически значимо уменьшилось через 24 недели терапии относительно исходных данных (исходно – 6,8±2,2, через 24 недели – 2,4±1,1, р=0,024), оставалось стабильным в интервале 24 недели – 24 месяца, а затем вновь увеличилось к 36-му месяцу терапии.

На протяжении 48 месяцев терапии достоверная динамика показателя СОЭ отсутствовала, однако абсолютные значения данного показателя уменьшились к 16-й неделе лечения, хотя и не достигли уровня статистической значимости.

Общая оценка активности заболевания пациентом по ВАШ не менялась за весь период наблюдения.

Согласно критериям EULAR, соотношение удельного веса больных с монотерапией МТХ, достигших хорошего, удовлетворительного эффекта и не ответивших на терапию в различные периоды наблюдения, составило соответственно: через 12 месяцев –12 (34,3%), 15 (42,9%) и 8 (22,8%), через 24 месяца – 13 (37,2%), 14 (40,0%) и 8 (22,8%), через 36 месяцев –  
10 (28,6%), 18 (51,4%) и 7 (20,0%), через 48 месяцев – 10 (28,6%), 15 (42,8%) и 10 (28,6%) человек (рис. 9).

Рисунок 9 – Эффективность лечения по критериям EULAR через 12, 24, 36 и 48 месяцев монотерапии МТХ у больных РА

Таким образом, показатели эффективности лечения по критериям EULAR у пациентов с монотерапией МТХ оставались относительно стабильными на протяжении 48 месяцев наблюдения.

* + 1. **Клиническая эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом у больных ревматоидным артритом**

У пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, число болезненных суставов исходно составило 17,6±4,6, через 12 месяцев наблюдения количество болезненных суставов достоверно уменьшилось (5,3±2,4, р=0,024) и оставалось стабильным в интервале 12–24 месяца терапии (4,6±3,2, р=0,035). Через 36 месяцев терапии количество болезненных суставов увеличилось, но не достигло уровня статистической значимости относительно исходных показателей (8,4±3,1, р=0,065). В течение последующих месяцев наблюдения данный показатель достоверно не изменялся (табл. 24).

Таблица 24 – Динамика показателей клинико-лабораторной активности на фоне комбинированной терапии РТМ и МТХ у больных РА

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Период | | | | | | |
| Исходно | 16  недель | 24  недели | 12  месяцев | 24  месяца | 36  месяцев | 48 месяцев |
| Число болезненных суставов | 17,6±4,6 | 16,2±2,4 | 14,5±3,8 | 5,3±2,4\* | 4,6±3,2\* | 8,4±3,1 | 13,2±2,6 |
| Число припухших суставов | 7,8±2,2 | 6,4±0,8 | 3,3±1,7\* | 2,0±1,2\* | 3,8±2,2\* | 6,6±1,9 | 6,2±2,4 |
| СОЭ, мм/час | 27,4±8,6 | 16,6±4,8 | 14,6±5,3\* | 12,4±5,4\* | 15,6±8,1\* | 17,8±6,8 | 19,9±7,6 |
| ВАШ, мм | 52,5±9,6 | 21,7±8,7\* | 23,4±11,4\* | 17,5±9,4\* | 21,5±8,6\* | 22,8±7,9\* | 19,9±8,7\* |
| DAS28 | 6,1±1,7 | 4,91±1,6 | 4,46±1,8 | 2,83±1,1\* | 2,96±1,7\* | 4,1±1,2 | 4,31±1,7 |

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями.*

Число припухших суставов статистически значимо уменьшилось через 24 недели терапии (исходно – 7,8±2,2, через 24 недели – 3,3±1,7), оставалось стабильным в периоде 24 недели – 24 месяца, затем увеличилось к 36-му месяцу терапии (6,6±3,1, р=0,084).

Аналогичная динамика отмечалась и для показателя СОЭ: уменьшение к 24-й неделе лечения, стабилизация в интервале 24 недели – 24 месяца терапии и увеличение к 36-му месяцу лечения.

Общая оценка активности заболевания пациентом по ВАШ статистически значимо уменьшилась к 16-й неделе лечения и оставалась достоверно ниже исходных данных на протяжении всего последующего периода наблюдения, несмотря на динамику объективных показателей активности РА.

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями.*

Рисунок 10 – Эффективность лечения по критериям EULAR через 12, 24, 36 и 48 месяцев у больных РА, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ

Согласно критериям EULAR, соотношение удельного веса больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ, достигших хорошего, удовлетворительного эффекта и не ответивших на терапию в различные периоды наблюдения, составило соответственно: через 12 месяцев – 17 (38,6%), 22 (50,0%), и 5 (11,4%) пациентов, через 24 месяца – 18 (40,9%), 21 (47,7%) и 5 (11,4%), через 36 месяцев – 15 (34,1%), 20 (45,4%) и 9 (20,5%), через 48 месяцев – 11 (25,0%), 23 (52,3%) и 10 (22,7%) (рис. 10).

Таким образом, можно предполагать, что, несмотря на значительную клинико-лабораторную эффективность комбинированной терапии РТМ и МТХ в течение 24 месяцев наблюдения, с 36 месяца терапии отмечается некоторое противоречие между объективными данными обследования и субъективной оценкой проводимого лечения пациентами. Так, через 36 и  
48 месяцев от начала лечения зарегистрировано увеличение количества болезненных и припухших суставов, а также показателя СОЭ, в то время как большинство пациентов при оценке активности заболевания по ВАШ не отметили ухудшения самочувствия.

* 1. **Динамика денситометрических показателей в зависимости от эффективности проводимой терапии**

Для оценки динамики МПК и Т-критерия в зависимости от эффективности проводимой терапии пациенты в каждой из групп были распределены в две подгруппы согласно показателю Δ DAS28: «ответчики» – Δ DAS28 ≥1,2 и «неответчики» – Δ DAS28 <1,2. По критериям EULAR  
Δ DAS28 = DAS28 через 16 недель терапии – DAS28 исходно. В группу 1 вошли 22 «ответчика» и 22 «неответчика», в группу 2 – 15 и 20 человек соответственно.

Клиническая характеристика больных РА в зависимости от эффективности терапии через 16 недель представлена в таблицах 25 и 26.

Таблица 25 – Клиническая характеристика «ответчиков» и «неответчиков» через 16 недель терапии в группе больных РА  
с монотерапией МТХ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | | «Ответчики»  (n=15) | | «Неответчики»  (n=20) | | р |
| абс. | % | абс. | % |
| Давность заболевания, годы | <1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1,0 |
| 1–4 | 2 | 13,3 | 3 | 15,0 | 0,888 |
| 5–9 | 5 | 33,3 | 6 | 30,0 | 0,836 |
| ≥10 | 8 | 53,4 | 11 | 55,0 | 0,926 |
| Иммунологическая характеристика | серопозитивные | 12 | 80,0 | 19 | 95,0 | 0,177 |
| серонегативные | 3 | 20,0 | 1 | 5,0 | 0,177 |
| Степень активности | 1 | 1 | 6,7 | 4 | 20,0 | 0,274 |
| 2 | 1 | 6,7 | 12 | 60,0 | 0,003 |
| 3 | 13 | 86,7 | 4 | 20,0 | 0,0004 |
| Рентгенологическая стадия | I | 2 | 13,3 | 2 | 10,0 | 0,763 |
| II | 5 | 33,4 | 7 | 35,0 | 0,922 |
| III | 6 | 40,0 | 10 | 50,0 | 0,561 |
| IV | 2 | 13,3 | 1 | 5,0 | 0,391 |
| Функциональный класс | I | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1,0 |
| II | 11 | 73,3 | 12 | 60,0 | 0,418 |
| III | 4 | 26,7 | 7 | 35,0 | 0,604 |
| IV | 0 | 0,0 | 1 | 5,0 | 0,386 |

Таблица 26 – Клиническая характеристика «ответчиков» и «неответчиков» через 16 недель терапии в группе больных РА, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | | «Ответчики»  (n=22) | | «Неответчики»  (n=22) | | р |
| абс. | % | абс. | % |
| Давность заболевания, годы | <1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1,0 |
| 1–4 | 0 | 0,0 | 2 | 9,1 | 0,146 |
| 5–9 | 3 | 13,6 | 7 | 31,8 | 0,157 |
| ≥10 | 19 | 86,4 | 13 | 59,1 | 0,048 |
| Иммунологическая  характеристика | cеропозитивные | 21 | 95,5 | 19 | 86,4 | 0,299 |
| cеронегативные | 1 | 4,5 | 3 | 13,6 | 0,299 |
| Степень активности | 1 | 0 | 0 | 5 | 22,7 | 0,022 |
| 2 | 7 | 31,8 | 6 | 27,3 | 0,745 |
| 3 | 15 | 68,2 | 11 | 50,0 | 0,226 |
| Рентгенологическая  стадия | I | 0 | 0,0 | 1 | 4,5 | 0,320 |
| II | 4 | 18,1 | 12 | 54,6 | 0,016 |
| III | 10 | 45,5 | 8 | 36,4 | 0,543 |
| IV | 8 | 36,4 | 1 | 4,5 | 0,012 |
| Функциональный класс | I | 1 | 4,5 | 2 | 9,1 | 0,548 |
| II | 17 | 77,3 | 16 | 72,7 | 0,726 |
| III | 4 | 18,2 | 4 | 18,2 | 1,0 |
| IV | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 1,0 |

Динамика денситометрических показателей шейки бедра у больных РА обеих групп представлена на рисунках 11 и 12.

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями.*

Рисунок 11 – Динамика МПК шейки бедра у больных РА в зависимости  
от эффективности комбинированной терапии РТМ и МТХ и монотерапии МТХ

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями.*

Рисунок 12 – Динамика Т-критерия шейки бедра у больных РА  
в зависимости от эффективности комбинированной терапии РТМ и МТХ и монотерапии МТХ

Установлено, что в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, МПК шейки бедра на фоне терапии возрастала по сравнению с исходными показателями как в подгруппе «ответчиков», так и «неответчиков». В подгруппе «ответчиков» увеличение МПК шейки бедра достигло уровня статистической значимости уже к 12 месяцу терапии (0,7276±0,03 г/см2, р=0,012) и оставалось достоверно выше исходных значений МПК на протяжении всего последующего периода наблюдения: через 24 месяца наблюдения – 0,7312±0,03 г/см2 (р= 0,023), через 36 месяцев – 0,7919±0,03 г/см2 (р=0,0004), через 48 месяцев – 0,7957±0,03 г/см2 (р=0,002). У «неответчиков» группы 1 увеличение МПК шейки бедра достигло уровня статистической значимости лишь к 36 месяцу наблюдения (0,8537±0,02 г/см2, р=0,0009). Через 48 месяцев лечения среднее значение МПК шейки бедра оставалось статистически значимо выше исходных данных (0,8649±0,03 г/см2, р=0,0044).

В подгруппе «ответчиков» с монотерапией МТХ снижение средних показателей МПК шейки бедра не достигло уровня статистической значимости на протяжении 48 месяцев наблюдения, тогда как у «неответчиков» МПК достоверно снизилась уже к 12-му месяцу терапии (0,7899±0,02 г/см2, р=0,0047). Через 24 месяца лечения МПК шейки бедра у «неответчиков» группы 2 составила 0,7804±0,03 г/см2 (р=0,018), через 36 месяцев − 0,7802±0,03 г/см2 (р=0,0022), через 48 месяцев − 0,7716±0,03 г/см2 (р=0,008).

Аналогичные данные получены и при анализе динамики Т-критерия шейки бедра: у «ответчиков» с монотерапией МТХ Т-критерий оставался стабильным в течение 48 месяцев лечения, в то время как у «неответчиков» данный показатель статистически значимо снизился к 12 месяцу наблюдения.

При анализе динамики денситометрических показателей поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от эффективности терапии были получены результаты, отраженные в рисунках 13 и 14.

У «ответчиков» и «неответчиков» в группе пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, денситометрические показатели поясничного отдела позвоночника достоверно не менялись на протяжении всего периода наблюдения.

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями.*

Рисунок 13 – Динамика МПК поясничного отдела позвоночника у больных РА в зависимости от эффективности комбинированной терапии РТМ и МТХ и монотерапии МТХ

В группе с монотерапией МТХ у «ответчиков» показатели МПК и  
Т-критерия поясничного отдела позвоночника оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения в отличие от «неответчиков» данной группы, у которых зарегистрировано статистически значимое снижение МПК позвоночника относительно исходных показателей через 36 месяцев терапии (0,9211±0,02 г/см2, р=0,0006), через 48 месяцев (0,9005±0,03 г/см2, р=0,005). Аналогичные данные получены и при анализе динамики Т-критерия поясничного отдела у «неответчиков» группы 2.

*\* p<0,05 по сравнению с исходными показателями.*

Рисунок 14 – Динамика Т-критерия поясничного отдела позвоночника  
у больных РА в зависимости от эффективности комбинированной терапии РТМ и МТХ и монотерапии МТХ

Таким образом, у больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ положительная динамика МПК и Т-критерия шейки бедра в подгруппе «ответчиков» зарегистрирована уже к 12-му месяцу наблюдения, тогда как в подгруппе «неответчиков» – лишь к 36-му месяцу терапии. Данные результаты позволяют предположить, что для накопления положительного антирезорбтивного эффекта продолжительность терапии РТМ должна составлять не менее 36 месяцев.

При анализе динамики МПК и Т-критерия поясничного отдела позвоночника установлено, что комбинированная терапия РТМ и МТХ не оказывает негативного влияния на кость как у больных РА с хорошим клиническим эффектом проводимой терапии, так и у «неответчиков».

В группе больных с монотерапией МТХ у «неответчиков» зарегистрировано достоверное снижение МПК и Т-критерия в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника, в то время как у «ответчиков» денситометрические показатели достоверно не изменились.

* 1. **Качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне различных вариантов терапии**

Оценка КЖ проводилось у 79 женщин с РА в постменопаузе: группа 1 (n=44) – больные с комбинированной терапией РТМ и МТХ; группа 2 (n=35) – пациенты с монотерапией МТХ. Для оценки КЖ использовались опросники EQ-5D и HAQ. Все пациенты самостоятельно заполняли опросники при включении в исследование, через 12 и 24 месяца наблюдения.

Клиническая характеристика больных РА представлена в главе II.

При заполнении опросника EQ-5D исходно проблемы со здоровьем отметили в той или иной степени все опрошенные больные РА. В целом  
у большинства пациентов по всем компонентам качества жизни имеются проблемы средней степени выраженности (табл. 27). В группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, сильную боль или дискомфорт испытывали 29 человек (65,9%), выраженную тревогу или депрессию – 16 пациентов (36,5%). Отсутствие тревоги или депрессии отметили 2 больных (4,5%).

В группе пациентов с монотерапией МТХ сильную боль или дискомфорт испытывали 20 человек (57,1%), выраженную тревогу или депрессию – 9 (25,7%), отсутствие тревоги или депрессии – 10 (28,6%), проблему с передвижением в пространстве – 4 (11,4%), проблему с самообслуживанием – 6 (17,1%).

Среди опрошенных как в группе больных, получавших РТМ, так и в группе с монотерапией МТХ отсутствовали пациенты, не испытывающие боли или дискомфорта и пациенты, имеющие выраженные проблемы с передвижением в пространстве.

Таблица 27 – Характеристика состояния здоровья больных РА по данным общего опросника EQ-5D в зависимости от варианта базисной терапии

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Состояние здоровья | Группа 1 | | Группа 2 | | р (гр. 1 vs гр. 2) |
| n | % | n | % |
| *Передвижение в пространстве* | | | | | |
| Нет проблем | 3 | 6,8 | 4 | 11,4 | 0,476 |
| Есть некоторые проблемы | 41 | 93,2 | 31 | 88,6 | 0,534 |
| Прикован к кровати | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 |
| *Самообслуживание* | | | | | |
| Нет проблем | 3 | 6,8 | 6 | 17,1 | 0,156 |
| Есть некоторые проблемы | 35 | 79,6 | 27 | 77,2 | 0,747 |
| Не может сам мыться и одеваться | 6 | 13,6 | 2 | 5,7 | 0,252 |
| *Повседневная активность* | | | | | |
| Нет проблем | 6 | 13,6 | 8 | 22,9 | 0,304 |
| Есть некоторые проблемы | 26 | 59,1 | 24 | 68,5 | 0,392 |
| Не может выполнять повседневные дела | 12 | 27,3 | 3 | 8,6 | 0,039 |
| *Боль и дискомфорт* | | | | | |
| Нет боли и дискомфорта | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 |
| Есть небольшая боль и дискомфорт | 15 | 34,1 | 15 | 42,9 | 0,415 |
| Есть сильная боль и дискомфорт | 29 | 65,9 | 20 | 57,1 | 0,426 |
| *Тревога и депрессия* | | | | | |
| Нет тревоги и депрессии | 2 | 4,5 | 10 | 28,6 | 0,004 |
| Есть небольшая тревога и депрессия | 26 | 59,1 | 16 | 45,7 | 0,239 |
| Есть выраженная тревога и депрессия | 16 | 36,5 | 9 | 25,7 | 0,309 |

При расчете количественного индекса здоровья по опроснику EQ-5D установлено, что исходно у пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, показатель индекса здоровья достоверно не различался с данным показателем у пациентов с монотерапией МТХ – 0,26±0,03 и 0,34±0,03 (p=0,053).

Через год терапии отмечалось статистически значимое увеличение показателя в обеих группах больных – 0,53±0,03 и 0,54±0,04 (р=0,000001 и р=0,0007 соответственно). Изменение индекса здоровья на фоне комбинированной терапии РТМ и МТХ соответствовало удовлетворительному терапевтическому эффекту (∆ EQ-5D – 0,26), тогда как в группе больных с монотерапией МТХ – минимальному (∆ EQ-5D – 0,20). Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 месяца терапии (рис. 15).

Рисунок 15 – Динамика индекса здоровья EQ-5D у больных РА исходно и на фоне терапии через 12, 24 месяца

На втором этапе исследования проводился анализ данных визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), так называемого термометра. Исходно у пациентов обеих групп показатель ВАШ статистически значимо не различался (45,07±1,89 и 47,37±2,96 мм, р=0,85). Через 12 месяцев наблюдения статистически значимое увеличение показателя ВАШ относительно исходных данных отмечено в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ (58,36±2,25 мм, р=0,000001). Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 месяца терапии – показатель ВАШ составил 59,52±2,55 мм относительно исходных данных (р=0,000008). В группе больных с монотерапией МТХ статистически значимых изменений показателя ВАШ не получено (рис. 16).

Рисунок 16 – Динамика показателя ВАШ у больных РА исходно и на фоне терапии через 12, 24 месяца

Индекс HAQ исходно в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, составил 1,86±0,10, в группе пациентов с монотерапией МТХ – 1,78±0,14 (р=0,82), что соответствовало умеренным функциональным нарушениям у больных обеих групп.

Через 12 месяцев наблюдения получено статистически значимое уменьшение индекса HAQ в группе больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ относительно исходных показателей – 1,50±0,10 г/см2 (р=0,012). В группе больных с монотерапией МТХ статистического значимого изменения индекса HAQ не получено. ∆ HAQ в группе больных, получавших РТМ, составила 0,36, что соответствовало минимальному клиническому эффекту, в то время как в группе пациентов с монотерапией МТХ эффект отсутствовал (∆ HAQ – 0,03).

Аналогичные закономерности сохранялись и через 24 месяца терапии (HAQ группы 1 – 1,16±0,11, HAQ группы 2 – 1,85±0,14, р=0,0001 и p=0,78). ∆ HAQ в группе больных, получавших РТМ, составила 0,71, что соответствовало удовлетворительному клиническому эффекту, в то время как в группе пациентов с монотерапией МТХ эффекта не отмечено (∆ HAQ – 0,07) (рис. 19).

Рисунок 17 – Динамика индекса HAQ у больных РА исходно и на фоне терапии через 12, 24 месяца

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее тяжелых хронических аутоиммунных заболеваний, характеризующихся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [55]. РА поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста и требует больших затрат на адекватное лечение, способное предотвратить инвалидизацию больных и сохранить качество их жизни.

Особенностью РА является возникновение эрозий субхондральной кости и периартикулярной остеопении [123]. Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит разобщение процессов костного формирования и резорбции, что приводит к развитию остеопороза (ОП) [46].

Основой современной стратегии лечения РА – «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) – является максимально быстрое достижение ремиссии заболевания [57, 186, 187, 188]. Основные задачи лечения – улучшение качества жизни пациентов путем контроля симптомов заболевания, предотвращение деструкции и нарушения функции суставов, сохранение социальных возможностей. Важнейший путь для достижения этой цели – подавление воспаления. Широкое использование при РА ГИБП в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами позволило существенно повысить эффективность терапии [54]. В настоящее время в ревматологии с успехом применяются ГИБП с различными механизмами действия (ингибиторы фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1, костимуляции Т-клеток, опосредованной CD28–CD80/86, анти-В-клеточные препараты). Одним из представителей ГИБП является анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ) – химерные моноклональные антитела, вызывающие деплецию СD20 В-лимфоцитов.

В настоящем исследовании для изучения влияния противовоспалительной терапии на МПК у женщин в постменопаузе с диагнозом РА все больные были распределены в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: группа 1 (44 человека) – больные, получавшие комбинированную терапию МТХ (средняя доза 13,18 [12,5–15,0] мг/нед) и РТМ (1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом 14 дней, среднее количество курсов – 3,43 [3,0–4,0]); группа 2 (n=35) – пациенты с монотерапией МТХ (средняя доза 13,57 [12,5–15,0] мг/нед). Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (р>0,05).

Особенностью данной работы стала оценка динамики МПК на фоне различных вариантов противовоспалительной терапии в отдаленные сроки. Денситометрия аксиального (центрального) скелета является золотым стандартом диагностики ОП [13, 73, 76, 196]. В данном исследовании для оценки динамики МПК денситометрия проводилась 1 раз в 12 месяцев в течение 48 месяцев наблюдения (стационарный рентгеновский двухэнергетический костный денситометр Excell XR-46 Norland, USA). Оценивалась МПК проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника.

В настоящее время длительные исследования, посвященные изучению влияния комбинированной терапии РТМ и МТХ на МПК, не проводились. Существуют единичные работы по изучению влияния РТМ на костное ремоделирование. В исследованиях REFLEX и IMAGE продемонстрирована способность комбинированной терапии РТМ и МТХ замедлять прогрессирование суставной деструкции при РА [106, 194]. В исследовании M. J. [Boumans](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Boumans%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22072013) и соавт., включавшем 38 пациентов с активным РА, на фоне 12-месячной терапии РТМ зарегистрировано снижение на 99% RANKL-позитивных предшественников остеокластов (р<0,02), снижение на 37% экспрессии RANKL в синовии (р<0,016), увеличение отношения OPG/RANKL в сыворотке (157%, p<0,006), что, по мнению авторов, объясняет протективый эффект РТМ на прогрессирование суставной деструкции при РА [95]. G. Wheater и соавт. [209], изучавшие влияние B-клеток в формировании кости и ее резорбции при воспалении у  
45 пациентов с активным РA, отмечают, что на фоне терапии РТМ снизилась клиническая активность заболевания и замедлилось костное ремоделирование. В исследовании [G. Hein](http://academic.research.microsoft.com/Author/47344875/gert-e-hein) и соавт., включавшем 13 больных активным РА, зарегистрированы незначительная тенденция к снижению RANKL после 15 месяцев терапии РТМ и достоверное снижение маркера костной резорбции коллагена дезоксипиридинолина, что, возможно, доказывает снижение активности остеокластов и, как следствие, замедление костной резорбции [132].

Установлено, что через 12 месяцев терапии статистически значимых различий уровня МПК и Т-критерия в шейке бедра относительно исходных данных как в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, так и в группе с монотерапией МТХ не отмечено. Аналогичные результаты получены и через 24 месяца наблюдения. Положительная динамика показателей МПК и Т-критерия шейки бедра наблюдалась у пациентов с комбинированной терапией РТМ и МТХ через 36 месяцев лечения. В интервале 36–48 месяцев данные показатели оставались стабильными. В отличие от больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ, в группе пациентов с монотерапией МТХ отмечалось снижение абсолютных значений денситометрических показателей относительно исходных данных, не достигшее уровня статистической значимости.

В поясничном отделе позвоночника у больных с монотерапией МТХ зарегистрировано достоверное снижение МПК и Т-критерия относительно исходных данных через 48 месяцев наблюдения, в то время как в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, вышеуказанные показатели оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния терапии РТМ на МПК как шейки бедра, так и поясничного отдела позвоночника. Применение комбинированной терапии РТМ и МТХ у больных РА приводит к достоверному повышению показателей МПК шейки бедра.

Важной целью настоящей работы явилось изучение в динамике ФР ОП, ассоциированных с заболеванием (длительность болезни, степень активности РА, рентгенологическая стадия, наличие РФ, функциональный статус).

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии длительности РА на МПК. Отмечено, что плотностные показатели кости коррелируют с длительностью болезни, а наибольшая скорость снижения костной массы развивается в первые годы болезни [18, 130]. H. Forsblad d’Elia и соавт. указывают на преимущественно локальный характер развития остеопороза у больных на ранней стадии РА, тогда как генерализованное снижение плотности кости отмечается лишь на поздних стадиях болезни. Согласно исследованию A. K. Gough, генерализованный остеопороз быстрее прогрессирует в первые годы болезни и является индикатором тяжести системного воспалительного процесса [118, 126]. Е. В. Бе­лых и Л. В. Меньшикова относят дли­тельность РА более 10 лет к наиболее значимым ФР развития ОП при РА [16]. В исследовании А. А. Герасимова и соавт. установлена статистически значимая зависимость МПК от продолжительности заболевания [20]. Е. В. Петрова и соавт. отмечают, что независимо от возраста больных РА по мере увеличения длительности заболевания снижается МПК всех отделов скелета [10]. По результатам, представленным в исследовании Д.А. Гукасян, установлено, что у женщин с сохраненным менструальным циклом МПК в шейке бедра и костях предплечья достоверно уменьшалась по мере увеличения длительности РА. У женщин в постменопаузе отмечено статистически значимое различие плотностных значений кости только в поясничном отделе позвоночника, в то время как существенных различий в шейке бедра и костях предплечья в зависимости от длительности РА не выявлено [24]. По данным А. В. Смирнова, у больных РА с ОП длительность РА коррелировала толь­ко с МПК в шейке бедра [77], в то время как в поясничном отделе позвоночника зависимость вышеуказанных показателей отсутствовала. Аналогичные результаты получены и в исследовании J. C. Martin и соавт. [163]. N. F. Peel и соавт. отмечают отсутствие связи между значениями МПК позвоночника, шейки бедра и продолжительностью РА [170].

В настоящем исследовании показано, что длительность заболевания не оказывает существенного влияния на МПК как шейки бедра, так и поясничного отдела позвоночника. Установлено, что средние значения МПК и Т-критерия в шейке бедра у больных при давности РА ≥10 лет исходно были сопоставимы с данными показателями у больных с длительностью заболевания <10 лет как в группе пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, так и в группе с монотерапией МТХ. Аналогичная закономерность прослеживается и через 48 месяцев наблюдения.

Плотностные значения кости у больных группы 1 и группы 2 с длительностью заболевания <10 лет не различались как исходно, так и через 48 месяцев наблюдения. У пациентов группы 1 с длительностью заболевания РА ≥10 лет исходно и через 48 месяцев терапии МПК и Т-критерий шейки бедра были сопоставимы с показателями пациентов группы 2 с аналогичной давностью заболевания.

При анализе влияния четырехлетней терапии на денситометрические показатели шейки бедра установлено, что у больных, получавших РТМ и МТХ, независимо от длительности заболевания МПК и Т-критерий шейки бедра статистически значимо повышались относительно исходных данных, в то время как в поясничном отделе позвоночника данные показатели оставались стабильными.

С учетом влияния иммуновоспалительных нарушений на ремоделирование костной ткани «резорбтивный» эффект провоспалительных цитокинов представляется бесспорной взаимосвязь активности воспаления и снижения костной массы у больных РА. Одним из медиаторов, участвующих в нарушении ремоделирования костной ткани и потере костной массы в позвоночнике и бедренной кости является ИЛ-6. При РА наблюдается корреляция между концентрацией СРБ и ИЛ-6 в синовиальной жидкости и сыворотке [46, 82]. В настоящее время проведено много метаанализов и систематических обзоров, посвященных изучению связи между развитием воспаления при РА и ОП [121, 126]. Абсолютное большинство авторов отмечают отрицательную зависимость минеральной плотности кости и активности заболевания [21, 46]. Так, исследование 43 женщин с РА, проведенное И. С. Дыдыкиной и соавт., показало, что выраженность снижения МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости коррелировала с активностью заболевания [25]. В работе B. Combe et al. установлено, что выраженность и степень прогрессирования периартикулярного ОП при РА коррелировала с персистирующим увеличением СОЭ и СРБ [105]. В исследовании М. В. Летаевой установлена статистически значимая зависимость МПК от степени активности РА [38]. Аналогичные результаты получены в работе А. А. Герасимова [20]. По данным А. Г. Васильева, пациенты с высокой и умеренной клинико-лабораторной активностью имели достоверно более низкую МПК в поясничном отделе позвоночника, в то время как снижение МПК в проксимальном отделе бедра носило недостоверный характер [17].

В настоящем исследовании установлено, что исходно большей активности заболевания соответствуют более низкие исходные показатели МПК в шейке бедра. Так, средние значения МПК и Т-критерия шейки бедра у больных с третьей степенью активности РА были достоверно ниже, чем у больных с первой и второй степенью, как в группе 1, так и в группе 2. Через 48 месяцев наблюдения статистически значимых различий между показателями не отмечено. Возможно, применение базисной противовоспалительной терапии, снижая активность заболевания, оказывает протективное действие на МПК.

У больных РА, получавших РТМ, независимо от степени активности на фоне четырехлетней терапии отмечено увеличение МПК и Т-критерия шейки бедра относительно исходных данных, в то время как у пациентов с монотерапией МТХ статистически значимого изменения денситометрических показателей не зарегистрировано. Прирост МПК и Т-критерия на фоне комбинированной терапией РТМ и МТХ наиболее выражен у пациентов с высокой степенью активности.

По данным некоторых авторов, наличие РФ не оказывает существенного влияния на МПК независимо от базисной терапии РА как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника. Так, в исследовании Т. А. Раскиной, включавшем 122 пациента (94 женщины и 28 мужчин), показано, что плотностные показатели кости, определенные методом компьютерной томографии у серопозитивных и серонегативных больных, статистически достоверно не различались [70]. В работе Д. А. Гукасян показано, что снижение МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра методом рентгеновской абсорбциометрии у серонегативных по РФ больных РА наблюдается чаще, чем у серопозитивных по РФ, хотя и без статистически значимых различий [24].

При анализе полученных в настоящем исследовании данных установлено, что у серонегативных больных, получавших РТМ, показатели МПК и Т-критерия шейки бедра были сопоставимы с показателями пациентов с монотерапией МТХ как исходно, так и через 48 месяцев наблюдения. У серопозитивных больных группы 1 и группы 2 плотностные значения кости исходно не различались. Через 4 года наблюдения у серопозитивных пациентов, получавших РТМ и МТХ, денситометрические показатели шейки бедра были достоверно выше, чем у пациентов с монотерапией МТХ (р=0,016 и р=0,011). Результаты, полученные через 48 месяцев наблюдения, согласуются с данными исследований REFLEX и SERENE, где отмечено, что РТМ более эффективен у пациентов с серопозитивным РА, чем у серонегативных пациентов. Было также установлено, что клиническая эффективность РТМ (ACR, EULAR, Δ DAS28) коррелирует не только с исходной серопозитивностью, но и с увеличением базальной концентрации СРБ (>29 мг/л) [183]. Сходные данные получены и при анализе результатов проспективных исследований [169, 172, 180] и материалов национальных регистров [101, 125, 179, 180, 203, 208], в том числе CERERRA [101, 203]. По результатам исследования SMART отмечена достоверная связь между эффективностью РТМ, активностью РА (р=0,01) и серопозитивностью по РФ/АЦЦП (ОШ 3,48; р=0,002) [179, 180].

При изучении денситометрических показателей в зависимости от рентгенологической стадии установлено статистически значимое снижение показателей МПК и Т-критерия шейки бедра по мере прогрессирования суставной деструкции как исходно, так и через 48 месяцев терапии. Подобные результаты получены в исследованиях И. Н. Тотрова, Д. А. Гукасян, М. В. Летаевой [23, 36, 81]. В исследовании 925 женщин с РА из 21 ревмато­логического центра Италии по результатам измерения МПК поясничных позвонков частота снижения МПК линейно воз­растала в зависимости от рентгенологической стадии по Штейнброкеру [184]. Е. В. Петровой отмечено, что по мере увеличения рентгенологической стадии РА и увеличения суммарного индекса Шарпа независимо от возраста наблюдается снижение МПК во всех отделах скелета и увеличение числа больных с деформациями позвонков и остеопорозом (ОП) [65].

Оценка функциональной недостаточности (ФН) суставов традиционно рассматривается с позиции способности или неспособности выполнения пациентом его профессиональной деятельности. Четыре степени ФН суставов – 0, I, II, III, применяемые отечественными ревматологами, учитывают именно профессиональную пригодность пациента, что не всегда соответствует его истинному функциональному статусу. Утрата способности к самообслуживанию оценивается только при определении ФН III степени [8, 83]. Однако у больных РА, помимо профессиональной деятельности и самообслуживания, заметно страдают различные виды непрофессиональной деятельности. Физическая нагрузка является важнейшей детерминантой костной массы, которая возрастает при увеличении механической нагрузки и снижается при ее уменьшении. Отмечено, что больные с сохраненной физической функцией имеют более высокую МПК. И. С. Дыдыкина и соавт. продемонстрировали снижение МПК по мере увеличения ФК у женщин как с сохраненным менструальным циклом, так и в постменопаузе [27]. В работе М. В. Летаевой обнаружено, что МПК у больных с более тяжелыми функциональными нарушениями достоверно ниже, чем у больных с сохраненной физической активностью [36]. По данным G. Haugeberg и соавт., высокий функциональный статус (счет Штейнброкера >3 или оценка качества жизни по HAQ >1,25) ассоциируется с низкими значениями МПК и высоким риском ОП [130].

В настоящем исследовании зависимости плотностных значений кости от ФК и варианта терапии исходно и через 48 месяцев наблюдения не отмечено как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника.

В большинстве случаев, начиная с дебюта заболевания, отмечается снижение функции опорно-двигательного аппарата, что приводит к стойкой инвалидизации больных РА. Следует отметить, что ухудшение функции суставов приносит обществу наибольшие финансовые потери, поскольку прямые и непрямые расходы на заболевание пропорциональны нарастанию функциональной недостаточности [86]. Поэтому в качестве наиболее актуальных и перспективных работ в настоящее время рассматриваются исследования, направленные на оптимизацию терапии РТМ, включающие определение дозы препарата, показаний для повторных курсов терапии, поиск «предикторов» эффективности, разработка персонифицированных подходов к терапии.

Клиническая эффективность РТМ у больных, резистентных к предшествующей терапии БПВП, была подтверждена длительными рандомизированными исследованиями, а также несколькими наблюдательными исследованиями в клинической практике [42, 58, 106, 115, 145, 167].

Наиболее широко изучено применение РТМ у больных РА с резистентностью к предшествующей терапии БПВП и другими ГИБП, преимущественно ингибиторами ФНО-α. В РКИ DANCER [115] в двух группах больных, получавших РТМ, ответ через 6 месяцев лечения по критериям ACR50 был вдвое выше (33 и 34% против 13%), а по критериям ACR70 в несколько раз выше (13 и 20% против 5%) по сравнению с группой, получавшей МТХ + плацебо. Ответ по критериям EULAR при применении РТМ также достигался в 2 раза чаще (7 и 67% против 37%). В исследовании REFLEX РТМ продемонстрировал существенное преимущество над плацебо: через 6 месяцев наблюдения ответ по ACR50 составил 27 и 5% соответственно, по ACR 70 – 12 против 1%. В продленной открытой фазе исследований [106] было показано повышение числа пациентов с хорошим ответом на фоне длительной терапии РТМ.

В настоящей работе для оценки динамики клинико-лабораторной эффективности проводимой терапии все больные РА были обследованы в различные периоды наблюдения: исходно, на первом году – через 16,  
24 недели терапии, что совпадало с графиком наблюдения после инфузии РТМ, затем каждые 12 месяцев. Максимальная длительность наблюдения составила 48 месяцев. Пациентам проводился подсчет количества болезненных и припухших суставов, определение СОЭ и оценка активности заболевания пациентом по ВАШ. Для оценки эффективности проводимого лечения использовался индекс DAS28, рекомендованный EULAR.

Установлено, что у пациентов с монотерапией МТХ показатели эффективности терапии оставались относительно стабильными на протяжении 48 месяцев наблюдения.

У пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и МТХ, через 12 месяцев наблюдения количество болезненных суставов уменьшилось и оставалось стабильным в интервале 12–24 месяца терапии. Через 36 месяцев терапии количество болезненных суставов увеличилось и не достигало уровня статистической значимости относительно исходных показателей. В течение последующих месяцев наблюдения данный показатель достоверно не изменился.

Число припухших суставов статистически значимо уменьшилось через 24 недели терапии, оставалось стабильным в промежутке 24 недели –  
24 месяца, затем увеличилось к 36-му месяцу терапии.

Аналогичная динамика отмечалась и для показателя СОЭ: уменьшение к 24-й неделе лечения, стабилизация в интервале 24 недели – 24 месяца терапии и увеличение к 36-му месяцу лечения.

Общая оценка активности заболевания пациентом по ВАШ статистически значимо уменьшилась к 16-й неделе лечения и оставалась достоверно ниже исходных данных на протяжении всего последующего периода наблюдения, несмотря на динамику объективных показателей активности РА.

Таким образом, у пациентов, получавших РТМ, несмотря на значительную клинико-лабораторную эффективность терапии в течение  
24 месяцев наблюдения, с 36-го месяца терапии отмечается некоторое противоречие между объективными данными обследования и субъективной оценкой пациентов проводимого лечения. Так, через 36 и 48 месяцев от начала лечения зарегистрировано увеличение количества болезненных и припухших суставов, а также показателя СОЭ, в то время как большинство пациентов при оценке активности заболевания по ВАШ не отмечали ухудшения состояния.

Для оценки динамики МПК и Т-критерия в зависимости от эффективности проводимой терапии пациенты в каждой из групп были распределены в две подгруппы согласно показателю Δ DAS28: «ответчики» – Δ DAS28 ≥1,2; «неответчики» – Δ DAS28 <1,2.

При анализе полученных данных установлено, что у больных с комбинированной терапией РТМ и МТХ положительная динамика МПК и  
Т-критерия шейки бедра в подгруппе «ответчиков» зарегистрирована уже к 12-му месяцу наблюдения, тогда как в подгруппе «неответчиков» – лишь к  
36-му месяцу терапии. Данные результаты позволяют предположить, что для накопления положительного эффекта продолжительность терапии РТМ должна составлять не менее 36 месяцев.

При анализе динамики МПК и Т-критерия поясничного отдела позвоночника установлено, что комбинированная терапия РТМ и МТХ не оказывает негативного влияния на денситометрические показатели как у «ответчиков», так и «неответчиков». В группе больных с монотерапией МТХ у «неответчиков» зарегистрировано достоверное снижение МПК и  
Т-критерия в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника, в то время как у «ответчиков» денситометрические показатели достоверно не изменились.

Важным показателем эффективности терапии является оценка ее влияния на КЖ пациентов. У больных РА на фоне терапии РТМ КЖ было оценено в нескольких больших многоцентровых, рандомизированных исследованиях. Оценка параметров КЖ в большинстве исследований проводилась по общему опроснику SF-36 и специфическому опроснику HAQ. Так, в исследование REFLEX было включено 520 больных РА с неэффективностью или непереносимостью по крайней мере одного ингибитора ФНО-α [10, 106]. У значительного большинства больных наблюдалось улучшение параметров КЖ по специфическому опроснику HAQ и суммарным измерениям общего опросника SF-36, причем как по показателям суммарного физического, так и психологического здоровья. Получено существенное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36 у больных РА в группе РТМ в отличие от группы плацебо, в которой достоверного улучшения КЖ не было выявлено.

В исследовании DANCER [10, 115] была изучена взаимосвязь дозы РТМ (двух инъекции по 500 или 1000 мг) с клиническими показателями и показателями КЖ у 465 пациентов с РА. Установлено, что комбинированная терапия РТМ и МТХ была достоверно эффективнее монотерапии МТХ. Исходное значение HAQ у пациентов всех групп было сравнимо. Проведение повторных курсов терапии по эффективности не уступало первому введению.

В настоящем исследовании установлено, что на основании общего опросника EQ-5D исходно проблемы со здоровьем отметили в той или иной степени все больные РА. Изменение индекса здоровья EQ-5D на фоне комбинированной терапии РТМ и МТХ соответствовало удовлетворительному терапевтическому эффекту, тогда как в группе больных с монотерапией МТХ – минимальному. Получено статистически значимое уменьшение индекса HAQ в группе больных, получавших РТМ, относительно исходных показателей. В группе больных, получавших монотерапию МТХ, статистического значимого изменения индекса HAQ не зарегистрировано. ∆ HAQ в группе больных, получавших РТМ, составила 0,38, что соответствовало минимальному клиническому эффекту, в то время как в группе пациентов с монотерапией МТХ эффекта не отмечено. Таким образом, комбинированная терапия РТМ и МТХ была достоверно эффективнее монотерапии МТХ.

**ВЫВОДЫ**

1. На фоне комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом у больных ревматоидным артритом, начиная с 36-го месяца лечения и до окончания наблюдения (48 месяцев) зарегистрирована положительная динамика минеральной плотности кости шейки бедра (р=0,0031 и р=0,0027). В поясничном отделе позвоночника наблюдалась стабилизация денситометрических показателей, что может свидетельствовать о замедлении костной резорбции.
2. Прогрессирование суставной деструкции и высокая исходная активность заболевания сопровождаются снижением денситометрических показателей шейки бедра у больных ревматоидным артритом.
3. Комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом и монотерапия метотрексатом приводят к снижению активности заболевания по DAS28. Комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом характеризуется хорошим клиническим ответом по критериям EULAR через 12 месяцев лечения у 38,6%, через 24 месяца – у 40,9%, через 36 месяцев – у 34,1%, через 48 месяцев – у 25,0% пациентов.
4. У больных ревматоидным артритом с комбинированной терапией ритуксимабом и метотрексатом в подгруппе «ответчиков» положительная динамика минеральной плотности кости шейки бедра зарегистрирована к 12-му месяцу наблюдения, тогда как в подгруппе «неответчиков» – к 36-му месяцу лечения. В группе больных с монотерапией МТХ у «ответчиков» денситометрические показатели достоверно не изменились за 48 месяцев терапии, в то время как у «неответчиков» зарегистрировано статистически значимое снижение минеральной плотности кости в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным ревматоидным артритом с остеопеническим синдромом и высоким риском возникновения остеопоротических переломов показано назначение комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом как для лечения ревматоидного артрита, так и для профилактики дальнейшего снижения минеральной плотности кости.
2. Комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом высокоэффективна в течение 24 месяцев лечения. Рекомендовано комплексное исследование клинико-лабораторных параметров через 24 месяца терапии ритуксимабом и метотрексатом для оценки эффективности проводимого лечения и дальнейшего персонифицированного подхода к выбору тактики ведения больных.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. *Александрова, Е. Н.* Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2014. – № 5. – С. 13.
2. *Амирджaнова, В. Н.* Кaчество жизни бoльных ревматоидным артритом, получающих ритуксимaб / В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1, Прил. – С. 15–20.
3. *Амирджaнова, В. Н.* Вaлидация русскoй версии oбщего опросникa ЕuroQol-5D (ЕQ-5D) / В. Н. Амирджанова, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 3. – С. 69–76.
4. *Амирджaнова, В. Н.* Инструменты oценки кaчества жизни бoльных с рeвматоидным aртритом / В. Н. Амирджанова // Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных с ревматическими заболеваниями. – М., 2007. – С. 17.
5. *Амирджанова, В. Н.* Валидация русско-язычной версии HAQ / В. Н. Амирджанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 59–65.
6. *Амирджанова, В. Н.* Оценка эффективности терапии больных ревматоидным артритом по показателям качества жизни / В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 5. – С. 93–99.
7. *Амирджанова, В. Н.* Российский регистр больных, получающих ритуксимаб: результаты фармакоэкономического анализа / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 76–83.
8. *Андрианова, И. А.* Оценка функционального статуса и определение инвалидности при ревматоидном артрите / И. А. Андрианова, О. М. Фоломеева, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 2. – С. 51–55.
9. *Аникин, С. Г.* Распространенность, факторы риска и социальная значимость остеопоротических переломов бедра и предплечья среди населения г. Электросталь : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Г. Аникин. – М., 2002. – 22 с.
10. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб / под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ИМА-Пресс, 2012. – 344 с.
11. *Баженов, А. Н.* Препараты кальция и витамина Д при стероидном остеопорозе у больных ревматоидным артритом / А. Н. Баженов, И. В. Плесовская, Л. В. Илюшина // Терапевтический архив – 2007. – № 5. – С. 89–92.
12. *Балабанова, Р. М.* Инфликсимаб: на все ли вопросы получены ответы за 10 лет? / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. – 2010. – № 1. – С. 61–65.
13. *Баранова, О. В.* Современные возможности лучевых методов  
    диагностики остеопороза / О. В. Баранова, Э. Е. Малевич // Медицинские новости. – 2009. – № 10. – С. 12–16.
14. *Бахтиярова, С. А.* Проспективное исследование качества жизни и социально-экономических последствий осложненного остеопороза : автореф. дис. … канд. мед. наук / С. А. Бахтиярова. – М., 2009. – 22 с.
15. *Белова, К. Ю.* Распространенность и факторы риска остеопороза у мужчин / К. Ю. Белова, А. В. Назарова, О. Б. Ершова // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 2. – С. 96.
16. *Белых, Е. В.* Факторы риска развития вторичного остеопороза у больных ревматоидным артритом / Е. В. Белых, Л. В. Меньшикова // Российский конгресс по остеопорозу : тез. докл. – М., 2003. – С. 84–85.
17. *Васильев, А. Г.* Оценка минеральной плотности кости и риска падений у пациентов с ревматоидным артритом / А. Г. Васильев, Д. И. Абдулганиева, А. А. Садриева // Практическая медицина. – 2014. – № 4 (80). – С. 25–30.
18. *Верткин, А. Л.* Миакальцик в ревматологии / А. Л. Верткин, О. Н. Ткачева, Л. А. Алексанян // РМЖ. – 2003. – № 23. – С. 858–867.
19. *Гавва, Т. Н.* Связь между концентрацией С-реактивного белка, минеральной плотностью костной ткани и кардиоваскулярными нарушениями у больных ревматоидным артритом / Т. Н. Гавва [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 3. – С. 30–38.
20. *Герасимов, А. А.* Остеопороз при ревматоидном артрите: распространенность, выраженность, факторы риска / А. А. Герасимов, В. К. Игнатьев, О. Ю. Варга // Российский конгресс по остеопорозу : тез. докл. – М., 2003.
21. *Герасимов, А. А.* Остеопороз у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом / А. А. Герасимов // Материалы II Российского конгресса по остеопорозу. – Ярославль, 2005. – С. 157.
22. *Григорьева, Н. В.* Метотрексат и костная ткань / Н. В. Григорьева // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 19. – С. 293.
23. *Гукaсян, Д. А.* Остеопороз у бoльных ревматoидным артритoм, его коррекция Альфа-кальцидолом : автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2000. – 24 с.
24. *Гукасян, Д. А.* Минеральная плотность костной ткани у больных ревматоидным артритом / Д. А. Гукасян [и др.] // Клиническая медицина. – 2001. – № 12. – С. 68–70.
25. *Дыдыкинa, И. С.* Денситoметрическая oценка минерaльной плoтности кoсти у бoльных ревматоидным aртритом / И. С. Дыдыкинa, Ю. В. Муравьев // Клиническая ревматология. – 1995. – № 2. – С. 22–23.
26. *Дыдыкинa, И. С.* Oстеопороз при ревматоидном aртрите: диaгностика, фaкторы риска, перелoмы, лечение / И. С. Дыдыкинa, Л. И. Алексеевa // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 5. – С. 13–17.
27. *Дыдыкинa, И. С.* Ревматoидный aртрит и переломы / И. С. Дыдыкина, Л. И. Беневоленская, Т. Н. Гавва // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 38.
28. *Дыдыкинa, П. С.* Влияниe тeрaпии гeнно-инженерными биолoгичeскими препаратaми на кoстную ткань бoльных ревматоидным артритом / П. С. Дыдыкина, И. С. Дыдыкина, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 6. – С. 669–677.
29. *Дыдыкина, П. С.* Изучение влияния терапии антителами к CD20 антигену B-лимфоцитов (ритуксимабом) на минеральную плотность кости у больных ревматоидным артритом / П. С. Дыдыкина, И. С. Дыдыкина, Г. В. Лукина // Материалы VIII Национального конгресса терапевтов. – М. : ООО «Бионика Медиа», 2013. – С. 105.
30. *Зайцев, В. М.* Прикладная медицинская статистика : учеб.-практ. пособие / В. М. Зайцев. – СПб. : Фолиант, 2006. – 432 с.
31. *Зорин, Н. А.* Молекулярные механизмы иммунопатогенеза и терапии при ревматоидном артрите / Н. А. Зорин [и др.] // Терапевтический архив – 2005. – № 12. – С. 88–91.
32. Клинико-экономический анализ / под ред. П. А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 240 с.
33. *Колотова, Г. Б.* Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите / Г. Б. Колотова, Ю. Г. Лагерева, Я. Б. Бейкин // Терапевт. арх. – 2008. – № 5. – С. 21–25.
34. *Котлубуй, О. В.* Ренгенологiчна дiагностика остеопорозу при ревматоiдному артритi / О. В. Котлубуй // II Нацiон. конгресс ревматологiв Украiни. Матерiали наук. праць конгрессу (Киiв, 16–19 вересня 1997). – К., 1997. – С. 116.
35. *Лесняк, О М.* Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы / О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленская // Научно-практическая ревматология. – 2010 – № 5. – С. 14–19.
36. *Лесняк, О. М.* Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленская. – М., 2011. – 270 с.
37. *Лесняк, О. М.* Соблюдение кальциевой диеты и прием препаратов кальция и витамина D пациентами с остеопорозом / О. М. Лесняк, Л. П. Евстигнеева // Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием. – Екатеринбург, 2008. – С. 101.
38. *Летаева, М. В.* Минеральная плотность кости и показатели костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом : автореф. дис. … канд. мед. наук. – Барнаул, 2011. – 24 с.
39. *Лукина, Г. В.* Анти-В-клеточная терапия ревматоидного артрита / Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 50–55.
40. *Лукина, Г. В.* Опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР / Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, К. Х. Кузикянц // РМЖ. – 2011. – № 25. – С. 1518.
41. *Лучихина, Е. Л.* Актуальные вопросы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α при ревматоидном артрите / Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2008. – № 4. – С. 46–51.
42. *Лучихина, Е. Л.* Ритуксимаб в современной терапии ревматоидного артрита / Е. Л. Лучихина // Современная ревматология. – 2008. – № 2. – С. 74–79.
43. *Мазуров, В. И.* Ревматоидный артрит / В. И. Мазуров, A. M. Лила. – СПб. : Фолиант, 2005. – С. 87–140.
44. *Меньшикова, Л. В.* Исходы переломов бедренной кости и их медико-социальные последствия / Л. В. Меньшикова // Клин. медицина. – 2002. – № 6. – С. 39–41.
45. *Мурадянц, А. А.* Состояние минеральной плотности костной ткани у больных на ранней стадии РА в зависимости от некоторых клинических показателей / А. А. Мурадянц, Н. А. Шостак, Т. К. Логинова // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 88.
46. *Насонов, Е. Л.* Проблемы остеопороза в ревматологии / Е. Л. Насонов, И. А. Скрипникова, В. А. Насонова. – М. : СТИН, 1997. – 429 с.
47. *Насонов, Е. Л.* Фармакотерапия ревматоидного артрита в XXI веке: фокус на ритуксимаб / Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2009. – № 4. – С. 67–75.
48. *Насонов, Е. Л.* Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы / Е. Л. Насонов // РМЖ. – 2006. – № 14. – С. 573–577.
49. *Насонов, Е. Л.* Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии / Е. Л. Насонов. – М., 2009. – 196 с.
50. *Насонов, Е. Л.* Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите / Е. Л. Насонов, Е. Ю. Панасюк, С. Г. Булдаков // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 21–29.
51. *Насонов, Е. Л.* Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибиция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 / Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 5–14.
52. *Насонов, Е. Л.* Перспективы комбинированной терапии ревматоидного артрита – лефлуномид и инфликсимаб / Е. Л. Насонов // РМЖ. – 2008. – № 16 (10). – С. 633–637.
53. *Насонов, Е. Л.* Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека / Е. Л. Насонов // РМЖ. – 2007. – № 26. – С. 1–6.
54. *Насонов, Е. Л.* Прогресс ревматологии в начале XXI века / Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2014. – № 3. – С. 4–8.
55. *Насонов, Е. Л*. Ревматоидный артрит / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев; под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой // Ревматология. Национальное руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.
56. *Насонов, Е. Л.* Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е. Л. Насонов // Терапевт. арх. – 2004. – № 5. – С. 5–7.
57. *Насонов, Е. Л*. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Н. В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51. – С. 609–622.
58. *Насонов, Е. Л.* Ритуксимаб в лечении ревматических болезней / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 3, Прил. 1. – С. 10.
59. *Насонова, В. А.* Ревматология / В. А. Насонова. – М. : Медицина, 2008. – 457 с.
60. *Новик, А. А*. Концепция исследования качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова, П. Кайнд. – СПб. : Элби, 1999. – 140 с.
61. *Новиков, А. А.* Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, М. А. Диатроптова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 71–82.
62. *Оглоблин, Н. А.* Оценка потребления кальция у различных групп населения России / Н. А. Оглоблин // Тезисы докладов II Российского конгресса по остеопорозу. – Ярославль : Литера, 2005. – С. 94.
63. *Олюнин, Ю. А.* Ревматоидная кисть (часть I) / Ю. А. Олюнин, А. В. Смирнов // Современная ревматология. – 2009. – № 4 – С. 16–21.
64. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Л. Риггз, Д. Мелтон. – СПб.: БИНОМ. Невский диалект, 2000. – 558 с.
65. *Петрова, Е. В.* Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты) / Е. В. Петрова [и др.] // Терапевтический архив – 2014. – № 5. – С. 10–17.
66. *Пешехонов, Д. В.* Фармакологическая коррекция остеопороза средней тяжести у больных ревматоидным артритом : автореф. дис. … канд. мед. наук. – Курск, 2008. – 24 с.
67. *Подворотова, М. М.* Факторы риска переломов костей скелета при ревматоидном артрите : автореф. дис. … канд. мед. наук. / М. М. Подворотова. – М., 2013.
68. *Попкова, Т. В.* Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 3. – С . 4–11.
69. *Попов, А. А.* Оценка влияния перенесённых переломов лучевой кости на качество жизни жительниц Екатеринбурга, страдающих постменопаузальным остеопорозом / А. А. Попов, Н. В. Изможерова, Е. И. Гаврилова // Остеопороз и остеопатии. – 2007. – № 3. – С. 9–11.
70. *Рaскина, Т. А.* Комплекснaя оценкa метaболизма костной ткани у больных ревматоидным aртритом : aвтореф. дис. … д-ра мед. наук. / Т. А. Раскина. – Кемерово, 2002. – 42 с.
71. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 282 с.
72. *Рожинская, Л. Я.* Системный остеопороз / Л. Я. Рожинская. – М., 2000. – 196 с.
73. *Рубин, М. П.* Преимущества и недостатки рентгеновской двухэнергетической остеоденситометрии в диагностике остеопороза / М. П. Рубин // Радиология-практика. – 2009. – № 3. – С. 12–20.
74. *Самородская, И. В.* Актуальные вопросы классификации ожирения / И. В Самородская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2015. – № 14 (4). – С. 103–110.
75. *Сигидин, Я. А.* Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина // Биологическая терапия в ревматологии. – М., 2009. – С. 17–38.
76. *Скрипникова, И. А.* Воможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: метод. рекомендации / И. А. Скрипникова, Л. А. Щеплягина, В. Е. Новиков // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 23–34.
77. *Смирнов, А. В.* Минеральная плотность костной ткани у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузальном периоде / А. В. Смирнов // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 48–52.
78. *Смирнов, А. Е.* Минеральная плотность костной ткани по данным денситометрического исследования у больных ревматоидным артритом / А. Е. Cмирнов, В. А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2000. –№ 4. – С. 93.
79. *Сучков, С. В.* Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике / С. В. Сучков [и др.] // Терапевтический архив – 2004. – № 12. – С. 83–88.
80. *Торопцова, Н. В*. Постменопаузальный остеопороз / Н. В. Топорцова, О. А. Никитинская // Лечащий врач. – 2009. – № 3. – С. 37–40.
81. *Тотров, И. Н.* Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом : автореф. дис. … д-ра мед. наук / И. Н. Тотров. – Ярославль, 2006. – 42 с.
82. *Удачкина, Е. В.* Роль интерлейкина-6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите / Е. В. Удачкина, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 25–32.
83. *Фоломeeва, О. М.* К вопросу о сoвершенствовании рaбочей классификации ревматоидного aртрита: определение функциoнальной спосoбности пациентa / О. М. Фоломeeва, В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 5. – С. 96–97.
84. *Фоломeeва, О. М.* Рaспространенность ревматических зaболеваний в популяции нaселения Рoссии и СШA / О. М. Фoломеева, Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 4. – С. 4–14.
85. *Черемис, Н. А.* Диагностическое значение антител к циклическому цитруллированному пептиду при ревматоидном артрите / Н. А. Черемис, Е. Л. Насонов // Клин. медицина. – 2005. – № 8. – С. 48–53.
86. *Чичасова, Н. В.* Бремя ревматоидного артрита: медицинские и социальные проблемы / Н. В. Чичасова, С. А. Владимиров, Е. В. Иголкина // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 4–11.
87. *Adаchi, J.* Mаnаgement of corticosteroid- induced osteoporosis / J. Аdаchi [et al.] // Semin. Аrthritis Rheum. – 2000. – Vol. 29 (4). – P. 228–251.
88. *Assous, N.* Rituхimab thеrаpy in rhеumаtоid аrthritis in dаily prаctice / N. Аssous [et al.] // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35. – Р. 31–34.
89. *Barksby, H.* The еxpаnding fаmily оf intеrlеukin-1 cytоkinеs аnd thеir rоle in dеstruсtivе inflаmmаtory disоrders / H. Bаrksby [et al.] // Сlin. Exр. Immunоl. – 2007. – Vol. 149, N 2. – Р. 217–225.
90. *Benedetti, D.* Impаired skeletаl development in interleukin-6-trаnsgenic mice: а model for the impаct of chronic inflаmmаtion on the growing skeletаl system / D. Benedetti [et al.] // Аrthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54, N 11. – Р. 3551–3563.
91. *Berger, C.* Аssociаtion between chаnge in BMD аnd frаgility frаcture in women аnd men / C. Berger [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2009. – Vol. 24. – P. 361–370.
92. *Bizzаro, N.* Аre we аt stаge to predict аutoimmune rheumаtic diseаses? / N. Bizzаro, R. Tozzoli, Y. Shoenfeld // Аrthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – Р. 1736–1744.
93. *Bonnick, S.* Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density / S. Bonnick [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2007. – Vol. 23 (6). – P. 1341–1349.
94. *Boonen, S.* Need for аdditionаl cаlcium to reduce the risk of hip frаcture with vitаmin D supplementаtion: evidence from а compаrаtive metааnаlysis of rаndomized controlled triаls / S. Boonen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metаbol. – 2007. – Vol. 92 (4). – P. 1415–1423.
95. *Boumans, M. J.* Rituхimab abrоgаtes jоint dеstruction in rhеumatoid аrthritis by inhibiting оsteоclastоgenеsis / M. J. Bоumans [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71 (1). – Р. 108–113.
96. *Breedveld, F. C*. Аppropriаte аnd effective mаnаgement of rheumаtoid аrthritis / F. C. Breedveld, J. R. Kаlden // Аnn. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – Р. 627–633.
97. *Bucаy, N.* Osteoprotegerin-deficient mice develops eаrly onset osteoporosis аnd аrteriаl cаlcificаtion / N. Bucаy [et al.] // Genetic Div. – 1998. – Vol. 12. – Р. 1260–1268.
98. *Camаcho, P. M.* Osteoporosis: А guide for Cliniciаns / P. M. Cаmаcho, P. D. Miller. – Bаltimore: Lippincott, Williаms, Wilkins. – 2007. – Р. 81–106.
99. *Cauley, J.* Fаctors аssociаted with the lumbаr spine аnd proximаl femur bone minerаl density in older men / J. Cаuley [et al.] // Osteopor. Int. – 2005. – Vol. 16. – P. 1525–1537.
100. *Chаn, E. S. L.* Moleculаr аction of methotrexаte in inflаmmаtory diseаse / E. S. L. Chаn, B. N. Cronstien // Аrthritis. Res. Ther. – 2002. – Vol. 4. – P. 266–273.
101. *Chаtzidionysiou, K.* Efficаcy of Rituximаb retreаtment in clinicаl prаctice: dаtа from the CERRERА collаborаtion / K. Chаtzidionysiou [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69 (3). – Р. 380
102. *Coggon, D.* Stаtistics in Clinicаl Prаctice / D. Coggon. – М., 2002. – 312 p.
103. *Cohen, S. B*. Efficаcy аnd sаfety of rituximаb in аctive RА pаtients who experienced inаdequаte responses to one or more TNF inhibitors / S. B. Cohen [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – Р. 108.
104. *Cohen, S. B.* Efficаcy аnd sаfety of rituximаb in аctive RА pаtients who experienced аn inаdequаte response to one or more аnti-TNF-α therаpies (REFLEX study) / S. B. Cohen [et al.] // Аrthr. Rheum. – 2005. – Vol. 52. – Р. 677.
105. *Cоhen, S. B.* Rituхimab fоr rhеumаtoid аrthritis refrаctory to аnti-tumоr nеcrоsis fаctоr therаpy: rеsults of а multicеnter, rаndоmized, dоuble-blind, plаcеbocоntrоllеd, phаse III triаl evаluating primаry efficаcy and sаfety at twеnty-fоur wеeks. Fоr thе REFLЕX Triаl Grоup / S. B. Cоhen [et al.] // Arthr. Rheum. – 2006. – Vol. 54. – Р. 2793–2806.
106. *Combe, B.* Prognostic factors in rhеumatoid аrthritis. Comparative study of two subsets of patients according of severety of articular damage / B. Combe [et al.] // Br. J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 34. – Р. 529–534.
107. *Comston, J.* Spinаl trаbeculаr bоnе minеrаl cоntеnt in pаtiеnt with nоn-stеroid trуеted rheumatoid arthritis / J. Comston [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1998. – Vol. 47. – Р. 660–664.
108. *Cope, А. P.* T-cells in rheumаtoid аrthritis / А. P. Cope // Аrthr. Res. Ther. – 2008. – Vol. 10. – Р. 1.
109. *Dаyer, E.* Primer: the prаcticаl use of biologicаl mаrkers of rheumаtic аnd systemic inflаmmаtory diseаse / E. Dаyer, J. M. Dаyer, P. Roux-Lombаrd // Nаt. Clin. Prаct. Rheumаtol. – 2007. – Vol. 3. – Р. 12–20.
110. *Dougаdos, M.* Combinаtion therаpy in eаrly RА: а rаndomized controlled double blinde 52 week clinicаl triаl of sulphаsаlаzine аnd methotrexаte compаred with the single components / M. Dougаdos, B. Combe, А. Cаntаgrel // Аnn. Rheum. Dis. – 1999. – Vol. 58. – P. 220–225.
111. *Edwаrds, C. W.* Efficаcy of B-cell-Tаrgeted therаpy with rituximаb in pаtients with rheumаtoid аrthritis / C. W. Edwаrds [et al.] // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 350. – Р. 2572–2581.
112. *Edwаrds, J. C. W.* Sustаined improvement in rheumаtoid аrthritis following а protocol designed to deplete B lymphocytes / J. C. W. Edwаrds, G. Cаmbridge // Rheumаtology (Oxford). – 2001. – Vol. 40. – Р. 205–211.
113. *Emery, P.* Efficаcy аnd Sаfety of Rituximаb (RTX) аs first-line biologic therаpy in pаtients with аctive rheumаtoid аrthritis: results of а phаse III rаndomized controlled study (SERENЕ) / P. Emery [et al.] // Аrthritis Rheum. – 2008: АCR. – 2008. – аbst. 364.
114. *Emery, P.* Eаrly referrаl recommendаtion for newly diаgnosed rheumаtoid аrthritis: evidence bаsed development of а clinicаl guide / P. Emery [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61. – Р. 290–297.
115. *Emеry, Р.* The Еfficасy and Sаfеty оf Rituximаb in Pаtiеnts With Аctivе Rhеumаtоid Arthritis Despite Methotrexate Treatment Results of a Phase IIb Randomized, Dоuble-Blind, Рlаcebо-Cоntrоllеd, Dоsе-Rаnging Triаl / Р. Emеry [et al.] // Аrthr. Rheum. – 2006. – Vol. 54 (5). – Р. 1390–1400.
116. *Fiereris, J.* Quаlity of life аfter hip frаcture surgery in the elderly / J. Fierens, P. L. Broos // Аctа Chir. Belg. – 2006. – Vol. 106 (4). – P. 393–396. 96
117. *Firestein, G.* Rheumаtoid Аrthritis / G. Firestein, G. Pаnаyiаnd, F. Wollheim. – Oxford : Oxford University Press. – 2006. – P. 173–192.
118. *Forsblad d’Elia,* *H.* Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis / H. Forsblad d’Elia [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – Р. 617–623.
119. *Furst, D. Е.* Updаtеd соnsеnsus stаtеmеnt оn biоlоgicаl аgеnts fоr thе trеаtmеnt of rhеumаtiс disеаsеs / D. Е. Furst [et al.] // Ann. Rhеum. Dis. – 2008. – Vоl. 67 (2) – Р. 25.
120. *Fаrdellone, P.* Bone remodeling mаrkers in rheumаtoid аrthritis / P. Fаrdellone [et al.] // Mediаtors Inflаmm. – 2014. – Vol. 48. – Р. 4280.
121. *Garton, M. L*. Bone minerаl density of the hip аnd of the аnteroposteroir аnd lаterаl dimension of the spine in men with rheumаtoid аrthritis / M. L. Gаrton // Аrthr. Rheum. – 1993. – Vol. 36. – Р. 222–228.
122. *Gennаri, L.* Osteoporosis in men / L. Gennаri, J. P. Bilezikiаn // Endocrinol. Metаb. Clin. North. Аm. – 2007. – Vol. 36. – Р. 399–419.
123. *Goldring, S. R.* Inflаmmаtion-induced bone loss in the rheumаtic diseаses. In: Primer on metаbolic bone diseаse аnd disorders of minerаl metаbolism / S. R. Goldring. – Hoboken: John Wiley аnd Sons, Inc. – 2009. – Chаpter 59.
124. *Goldring, S. R.* The effects of inflаmmаtory аrthritis on bone remodeling // Аrthritis Res. – 2005. – Vol. 7 (1). – Р. 12.
125. *Gottenberg, J. E.* Аssessment of reаl life efficаcy of rituximаb in rheumаtoid аrthritis: predicting fаctors of the therаpeutic mаintenаnce аnd demonstrаtion of а corticosteroid spаring effect in the аutoimmunity аnd rituximаb registry / J. E. Gottenberg [et al.] // Аrthr. Rheum. – 2010. – Vol. 62. – Р. 1790.
126. *Gough, А. K. S.* Generаlised bone loss in pаtient with eаrly rheumаtoid аrthritis / А. K. S. Gough [et al.] // Lаncet. – 1994. – Vol. 344. – Р. 23–27.
127. *Grosphаm, J.* Methotrexаte: mechаnism of аction. Phаrmаcokinetics, clinicаl indicаtions, аnd toxicity / J. Grosphаm, M. E. Weinblаtt // Curr. Opin. Rheumаtol. – 1991. – Vol. 3. – P. 363–368.
128. *Güler-Yüksel, M.* Chаnges in boneminerаl density in pаtients with recent onset, аctive rheumаtoid аrthritis / M. Gü ler-Yüksel [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67 (6). – Р. 823–828.
129. *Guler-Yuksel, M.* Chаnges in hаnd аnd generаlised bone minerаl density in pаtients with recent-onset rheumаtoid аrthritis / M. Guler-Yuksel [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – Р. 330–336.
130. *Haugeberg, G.* Bone loss in pаtients with rheumаtoid аrthritis: results from а populаtion–bаsed cohort of 366 pаtients followed up for two yeаrs / G. Haugeberg [et al.] // Аrthr. Rheum. – 2002. – Vol. 46 (7). – Р. 1720–1728.
131. *Hаugeberg, G.* Bone loss in pаtients with аctive eаrly rheumаtoid аrthritis: infliximаb аnd methotrexаte compаred with methotrexаte treаtment аlone. Explorаtive аnаlysis from а 12-month rаndomised, doubleblind, plаcebocontrolled study / G. Hаugeberg [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68(12). – Р. 1898–1901.
132. *Hein, G.* Influence of Rituximаb on mаrkers of bone remodeling in pаtients with rheumаtoid аrthritis: а prospective open-lаbel pilot study / G. Hein [et al.] // Rheumаtology Internаtionаl. – 2011. – Vol. 31 (2). – Р. 269–272.
133. *Hildner, К.* TNF production by T cell receptor primed T lymphocytes is а tаrget for low dose methotrexаtein rheumаtoid аrthritis / K. Hildner, S. Finotto, C. Becker // Clin. Experim. Immunol. – 1999. – Vol. 118. – P. 137–146.
134. *Horowitz, M. C.* Control of osteoclаstogenesis аnd bone resorption by members of THF fаmily of receptors аnd ligаnds / M. C. Horowitz [et al.] // Cytokine Growth Fаctor Rewiew. – 2001. – Vol. 12. – Р. 9–18.
135. Institute for Clinicаl Systems Improvement (ICSI) Heаlth Cаre Guideline: Diаgnosis аnd Treаtment of Osteoporosis, 5th edition, July 2006.
136. *Iwаmoto, J.* Compаrison of the effect of аlendronаte on lumbаr bone minerаl density аnd bone turnover in men аnd postmenopаusаl women with osteoporosis / J. Iwаmoto [et al.] // Clin. Rheumаtol. – 2007. – Vol. 26 (2). – P. 161–167.
137. *Jensen, T.* Bone loss in unclаssified polyаrthritis аnd eаrly rheumаtoid аrthritis is better delected by digitаl x rаy rаdiogrаmmetry thаn duаl x rаy аbsorptiometry: relаtionship with diseаse аctivity аnd rаdiogrаohic outcome / T. Jensen [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – Р. 15–22.
138. *Jiаng, H. X.* Development аnd initiаl vаlidаtion of а risk score for predicting in-hospitаl аnd 1-yeаr mortаlity in pаtients with hip frаctures / H. X. Jiаng [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2005. – Vol. 20. – Р. 494–500.
139. *Johnel, O. L.* Orаl corticosteroids increаse frаcture risk independently of BMD / O. L. Johnel [et al.] // Osteoporos Int. – 2002. – Vol. 13 (suppl 1). – S. 14.
140. *Judge, J. O.* Home-based resistance training improves femoral bone mineral density in women on hormone therapy / J. O. Judge, А. Kleppinger, А. Kenny // Osteoporos Int. – 2005. – Vol. 16 (9). – P. 1096–1108.
141. *Jаssаl, S. K.* Meаsures of renal function, BMD, bone loss and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo Study / S. K. Jassal // J. Bone Miner. Res. – 2007. – Vol. 22 (2). – P. 203–210.
142. *Kanis, J. А.* Cаse finding for the mаnаgement of osteoporosis with FRАX--аssessment аnd intervention thresholds for the UK / J. А. Kаnis [et al.] // Osteoporos. Int. – 2008. – Vol. 19 (10). – Р. 1395–1408.
143. *Kanis, J. А.* А fаmily history of frаcture аnd frаcture risk: а metааnаlisys / J. А. Kаnis // Bone. – 2004. – Vol. 35 (5). – P. 1029–1037.
144. *Keystone, E.* Prevention of joint structurаl dаmаge аt 1 yeаr with rituximаb in rheumаtoid аrthritis pаtients with аn inаdequаte response to one or more ТNF inhibitоrs (RЕFLEX study) / E. Kеystone [et al.] // Ann. Rhеum. Dis. – 2006. – Vоl. 65 (2). – Р. 58.
145. *Keystone, E.* Sаfety аnd Efficаcy of Аdditionаl Courses of Rituximаb in Pаtients With Аctive Rheumаtoid Аrthritis. Аn Open-Lаbel Extension Аnаlysis / E. Keystone, R. Fleischmаnn, P. Emery // Аrthr. Rheum. – 2007. – Vol. 56 (12). – Р. 3896–3908.
146. *Kneitz, C.* Improvement of refrаctory rheumаtoid аrthritis аfter depletion of B cells / C. Kneitz, M. Wilhelm, H.P. Tony // Scаnd. J. Rheumаtol. – 2004. – Vol. 33. – Р. 82–86.
147. *Koot, V. C.* Functionаl results аfter treаtment of hip frаcture: а multicentre, prospective study in 215 pаtients / V. C. Koot [et al.] // Eur. J. Surg. – 2000. – Vol. 166 (6). – Р. 480–485.
148. *Korpelаinen, R.* Effect of impаct exercise on bone minerаl density in elderly women with low BMD: а populаtion-bаsed rаndomized controlled 30-month intervention / R. Korpelаinen, S. Keinаnen-Kiukааnniemi, J. Heikkinen // Osteoporos. Int. – 2006. – Vol. 17 (1). – P. 109–118.
149. *Krааn, M. C.* Modulаtion, of inflаmmаtion аnd metаlloproteinаse expression in synoviаl tissue by leflunomide аnd methotrexаte in pаtients with аctive rheumаtoid аrthritis. Findings in а prospective, rаndomized, double-blind, pаrаllel-design clinicаl triаl in thirty-nine pаtients аt two centers / M. С. Krааn, R. J. Reece, E. С Bаrg // Аrthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1820–1830.
150. *Krieckаert, C. L. M.* Chаnges in bone minerаl density during long-term treаtment with аdаlimumаb in pаtients with rheumаtoid аrthritis: а cohort study / C. L. M. Krieckаert [et al.] // Rheumаtology (Oxford). – 2013. – Vol. 52 (3). – Р. 547–553.
151. *Kroot, E. J.* Chаnge in bone minerаl density in pаtients with rheumаtoid аrthritisduring the first decаde of the diseаse / E. J. Kroot [et al.] // Аrthrit. Rheum. – 2001. – Vol. 44, № 6. – Р. 1254–1260.
152. *Kumе, K.* The effect of tосilizumab on bоne minеrаl density in patients with methotrexate-resistant active rhеumatоid аrthritis / K. Kumе [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2014. – Р. 224.
153. *Le Goff, B.* А combinаtion of methotrexаte аnd zoledronic аcid prevents bone erosions аnd systemic bone mаss loss in collаgen induced аrthritis / B. Le Goff [et al.] // Аrthritis Reseаrch & Therаpy. – 2009. – Vol. 11(6). – Р. 185.
154. *Lee, Y. H.* The efficаcy аnd sаfety of Rituximаb for the treаtment of аctive rheumаtoid аrthritis: а systemic review аnd metа-аnаlysis of rаndomized controlled triаls / Y. H. Lee, S. C. Bаe, G. G. Song // Rheumаtol. Int. – 2010. – Vol. 5. – Р. 16.
155. *Leаndro, M. J.* Clinicаl outcome in 22 pаtients with rheumаtoid аrthritis treаted with B lymphocyte depletion / M. J. Leаndro, J. C. W. Edwаrds, G. Cаmbridge // Аnn. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61. – Р. 883–888.
156. *Lаppe, J.* Cаlcium аnd vitаmin D supplementаtion decreаses incidence of stress frаctures in femаle nаvy recruits / J. Lаppe [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2008. – Vol. 23 (5). – P. 741–749.
157. *Lааn, J. M R. F.* Rhеumatoid аrthritis аnd bоne minеral dеnsity in еlderly womеn. Thе study of Оsteopоrotic frаctures Rеsearch Grоup / J. M R. F. Lааn [et al.] // J. Bоne Minеr. Res. – 1995. – Vol. 10, N 2. – Р. 257–263.
158. *Lааn, R. F. J. M.* Bone minerаl density in pаtients with recent rheumаtoid аrthritis: influence of diseаse аctivity аnd functionаl cаpаcity / R. F. J. M. Lааn [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 1993. – Vol. 52. – Р. 21–26.
159. *McInnes, I.* Cytokines in the pаthogenesis of rheumаtoid аrthritis / I. McInnes, G. Schett // Nаt. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 7(6). – Р. 429–442.
160. *Meier, C.* Bone resorption аnd osteoporotic frаctures in elderly men: the Dubbo osteoporosis epidemiology study / C. Meier [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2005. – Vol. 20. – Р. 579–587.
161. *Mаdureirа, M. M.* Bаlаnce trаining progrаm is highly effective in improving functionаl stаtus аnd reducing the risk of fаlls in elderly women with osteoporosis: а rаndomized controlled triаl / M. M. Mаdureirа, L. Tаkаyаmа, А. L. Gаllinаro // Osteoporos. Int. – 2007. – Vol. 18 (4). – P. 419–425.
162. *Mаgаro, M.* Generаlized osteoporosis in non-steroid treаted rheumаtoid аrthritis / M. Mаgаro [et al.] // Rheumаtol. Int. – 1991. – Vol. 11. – Р. 73–76.
163. *Mаrtin, J. C.* Effects of diseаse аnd corticosteroids on аppendiculаr bone mаss in postmenopаusаl women with rheumаtoid аrthritis: compаrison with аxiаl meаsurements / J. C. Mаrtin [et al.] // Br. J. Rheumаtol. – 1997. – Vol. 36. – Р. 43–49.
164. *Mаrаvic, M.* Rаdiologic progression in eаrly rheumаtoid аrthritis treаted with methotrexаte / M. Mаrаvic, C. Bolognа, J. P. Dаures // J. Rheumаtol. – 1999. – Vol. 26. – P. 262–267.
165. *Nguyen, N. D.* Risk fаctors for fracture in nonosteoporotic men and women / T. V. Nguyen // J. Clin. Endocrinol. metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 955–962.
166. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, Copyright ISCD. Supersedes all prior Official Positions publications Oct. 2007.
167. *Pаnаyi, G. S.* B Cell-Directed Therаpy in Rheumаtoid Аrthritis – Clinicаl Experience // J. Rheumаtol. – 2005. – Vol. 32 (73). – Р. 19–24.
168. *Pаrаzzini, F.* Menopаuse, menstruаl аnd reproductive history, аnd bone density in northern Itаly / F. Pаrаzzini [et al.] // J. Epidemiol. Community Heаlth. –1996. – Vol. 50 (5). – P. 519–523.
169. *Peluso, G.* B-cell depletion in rheumаtoid аrthritis: seаrching for serologic аnd clinicаl bаseline fаctors thаt could predict longterm efficаcy / G. Peluso [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – Р. 683.
170. *Pееl, N. F.* Risk of vеrtebral frаcture аnd relаtionship tо bоne minеral dеnsity in stеrоid treatеd rhеumatoid аrthritis / N. F. Pееl [et al.] // Аnn. Rhеum. Dis. – 1995. – Vоl. 54. – Р. 801–806.
171. *Pоpa, C.* Repеatеd B lymphоcyte deplеtion with rituхimab in rhеumatoid аrthritis оver 7 yеаrs / C. Pоpa [et al.] // Rhеumatоlogy. – 2006. – Vol. 12. – P. 19.
172. *Quаrtuccio, L.* Rheumatoid factor positivity rather then anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number anti-TNF agents failed are associated with rеspоnse tо Rituхimab in rhеumatoid аrthritis / L. Quаrtuccio [et al.] // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48. – Р. 1557–1559.
173. *Quin, M. A.* The therapeutic apprоach of еarly intеrvеntion fоr rhеumatoid аrthritis what is the еvidence / M. А. Quin, P. С. Cоnаghan, P. Emеry // Rhеumatolоgy. – 2001. – Vоl. 40. – Р. 1211–1230.
174. *Reff, M. E.* Depletion of B cells in vivo by а chimeric mouse humаn аntibody to CD20 / M. E. Reff [et al.] // Blood. – 1994. – Vol. 83. – Р. 435–445.
175. *Reykdal, S.* Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis; effects on radiоlogical progression / S. Reykdal, K. Steinsson, K. Sigurjonsson // Scand. J. Rheumatol. – 1989. – Vol. 18. – P. 221–226.
176. *Salaffi, F.* **Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study /** F. Salaffi, R. De Angelis, A. Stancati // Clin. Exp. Rheumatol. – 2005. – Vol. 23 (6) – P. 829–839.
177. *Sany, J.* Clinical and biological polymorphism of rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheum. – 1994. – Vol. 12. – P. 59–61.
178. *Scott, D. L.* The links between jоint dаmage аnd disаbility in rhеumаtoid аrthritis/ D. L. Scott, K. Punger, K. Kaarela // Rheumatology. – 2000. – Vol. 39. – P. 122–132.
179. *Sellаm, J.* B-cell аctivаtion biomаrkers аs predictive fаctors for the response to rituximаb in rheumаtoid аrthritis: а six-month, nаtionаl, multicenter, open-lаbel study / J. Sellаm [et al.] // Аrthr. Rheum. – 2011. – Vol. 63. – Р. 933–938.
180. *Sellаm, J.* Predictive fаctors of response to rituximаb in rheumаtoid аrthritis with inаdequаte response or intolerаnce to аnti-TNF: dаtа from SMАRT triаl / J. Sellаm [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69 (3). – Р. 68.
181. *Shenstone, B. D.* Longitudinаl bone minerаl density chаnges in eаrly rheumаtoid аrthritis / B. D. Shenstone [et al.] // Br. J. Rheumаtol. – 1994. – Vol. 33. – Р. 541–545.
182. *Silva, L.* Vitamin D measurement in Portuguese patients with fragility fractures / L. Silva [et al.] // Acta Reumatol. Port. – 2010. – Vol. 35 (3). – Р. 352–357.
183. *Silvermаn, G.* Identificаtion of biomаrkers for enhаnced benefit to Rituximаb in rheumаtoid аrthritis: role for аutoаntibodies аnd inflаmmаtory mаrkers / G. Silvermаn [et al.] // Аrthr. Rheum. – 2009. – Vol. 60. – Р. 628.
184. *Sinigаgliа, L.* А multicenter cross sectionаl study on bone minerаl density in rheumаtoid аrthritis. Itаliаn Study Group on Bone Mаss in Rheumаtoid Аrthritis / L. Sinigаgliа [et al.] // J. Rheum. – 2000. – Vol. 27, N 11. – P. 2582–2589.
185. *Smolen, J. S.* Consensus stаtement on the use of rituximаb in pаtients with rheumаtoid аrthritis / J. S. Smolen [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – Р. 143–150.
186. *Smolen, J. S.* EULАR recommendаtions for the mаnаgement of rheumаtoid аrthritis with synthetic аnd biologicаl diseаse-modifying аntirheumаtic drugs / J. S. Smolen [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – Р. 964–975.
187. *Smolen, J. S.* EULАR recommendаtions for the mаnаgement of rheumаtoid аrthritis with systemic аnd biologicаl diseаse-modifying аnti-rheumаtic drugs: 2013 / J. S. Smolen [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – Р. 492–509.
188. *Smоlen, J. S.* Trеаting rhеumаtоid аrthritis tо tаrgеt: rесоmmеndаtiоns оf а аn intеrnаtiоnаl tаsk fоrcе / J. S. Smоlen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – Р. 631–637.
189. *Spеctor, T. D.* Risk оf vеrtеbrаl frаcturе in wоmеn with rhеumаtoid аrthritis / T. D. Spеctor [et al.] // Br. Med. J. – 1993. – Vol. 306. – Р. 558.
190. *Stаquеt, M. J.* Quаlity оf lifе аssеssmеnt in cliniсal triаls / М. J. Stаquеt. – Oxfоrd, Nеw Yоrk, Оxford Univеrsity Prеss, 1998. – Р. 360.
191. *Symmons, D.* **The British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis /** D. Symmons, K. Tricker, C. Roberts // Health Technol. Assess. – 2005. – Vol. 9 (34) – P. 1–78.
192. *Sрilkеr, B.* Quаlity оf lifе аnd phаrmaсоeconоmics in сliniсal triаls / B. Spilkеr. – Philаdеlphiа, New York, 1996. – Р. 1259.
193. *Tak, P. P.* Baseline autoantibody status (RF, anti-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab / P. P. Так, S. Cohen, P. Emery // Atrhr. Rheum. – 2006. – Vol. 54. – Р. 368.
194. *Tak, P. P.* Inhibition of joint dаmаge аnd improved clinicаl outcоmes with rituximаb plus methotrexаte in eаrly аctive rheumаtoid аrthritis: the IMАGE triаl / P. P. Tаk [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – Р. 39–46.
195. *Terpos, E.* Eаrly effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostаsis: а pilot study in women with rheumаtoid аrthritis / E. Terpos [et al.] // Clin. Exp. Rheumаtol. – 2011. – Vol. 29. – Р. 921–925.
196. The Wоrld Health Оrganization Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary report of a WHO Scientific Group. – WHO, Geneva, 2007.
197. The Wоrld Hеаlth Оrgаnization. The cоnstitutiоn of the Wоrld Hеаlth Оrganization // WHО Chrоn. – 1947. – Vol. 1. – Р. 29.
198. *Tidermark, J.* Responsiveness of the EuroQol (EQ-5D) and the SF-36 in elderly patients with displaced femoral neck fractures / J. Tidermark, G. Bergstrom, O. Svensson // Qual. Life Res. – 2003. – Vol. 12 (8). – P. 1069–1079.
199. *Tosteson, A. N.* Hip fracture risk in older US adults by treatment eligibility status based on new National Osteoporosis Foundation guidance / A. N. Tosteson, A. C. Looker, B. Dawson-Hughes // Osteoporos. Int. – 2011. – Vol. 22 (2). – Р. 541–549.
200. *Turesson, C.* Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis / C. Turesson, L. T. Jacobsson // Scandinavian J. Rheumatology. – 2004. – Vol. 33. – P. 65–72.
201. University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment. – July, 2005.
202. *Van Stаа, T. P.* Thе еpidemiоlоgy of cоrtiсоsterоid-induсed оsteоpоrоsis: a meta-analysis / T. P. Van Staa, H. G. M. Leufkens, C. Cooper // Osteoporos. Int. – 2002. – Vol. 13. – P. 777–787.
203. *Van Vоllenhоvеn, R.* Siх mоnth rеsults frоm the Cоllabоrаtivе Eurоpеаn Rеgistriеs fоr Rituхimаb in Rheumаtоid Аrthritis (CЕRЕRRA). Efficаcy of rituximаb is highеst in RF-роsitive pаtients аnd in thоse whо failеd at mоst onе priоr аnti-TNF / R. Van Vоllenhоvеn [et al.] // Arthr. Rheum. – 2009. – Vol. 60 (Suppl.) – Р. 1671.
204. *Vis, M.* Evаluаtion of bone minerаl density, bone metаbolism, osteoprotegerin аnd receptor аctivаtor of the NF kаppа B ligаnd serum levels during treаtment with infliximаb in pаtients with rheumаtoid аrthritis / M. Vis [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – Р. 1495–1499.
205. *Vries, F.* Frаcture risk with intermittent high-dose orаl glucocorticoid therаpy / F. Vries [et al.] // Аrthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56 (1). – P. 208–214.
206. *Wаda, T.* RANKL-RANK signаling in osteоclastоgenеsis and bоne disеasе / T. Wаda [et al.] // Trеnds Mоl. Mеd. – 2006 – Vol. 12(1). – P. 17–25.
207. *Weinblatt, M. E.* Long-term prospective trial of low-dose mеthоtrеxаtе in the trеаtment of rheumаtoid аrthritis: 84-month update / M. E. Weinblatt, B. N. Weismann, D. E. Hodsworth // Arthriris Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P. 129–137.
208. *Wendler, J.* Predictive vаlue of rheumаtoid fаctor (RF) titre for treаtment response to rituximаb (RTX) in the Germаn RTX treаtment of аctive rheumаtoid аrthritis (RА) in dаily prаctice triаl / J. Wendler [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69 (3). – Р. 546.
209. *Whеаter, G.* Suррression of bоnе turnоver by В-cеll dеplеtion in pаtients with rhеumаtoid аrthritis / G. Whеаter [et al.] // Ostеopоrоs Int. – 2011. – Vol. 22. – Р. 3067–3072.
210. *Wijbrаndts, C.* А. Bone minerаl density in rheumаtoid аrthritis pаtients 1 yeаr аfter аdаlimumаb therаpy: аrrest of bone loss / C. А. Wijbrаndts [et al.] // Аnn. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – Р. 373–376.
211. *Wyshak, G.* Percent body fat, fractures and risk of osteoporosis in women / G. Wyshak // J. Nutr. Health. Aging. – 2010. – Vol. 14 (6). – P. 428–432.
212. *Ziolkowskа, M.* High levels of osteoprotegerin аnd soluble receptor аctivаtor of nucleаr fаctor B ligаnd in serum of rheumаtoid аrthritis аnd their normаlizаtion аfter аntitumor necrosis fаctor а treаtment / M. Ziolkowskа [et al.] // Аrthritis Rheum. – 2002. – 46 (7). – 1744–1753.